

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1897

THÈSE

N^o

556

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 21 juillet 1897, à 1 heure

PAR HÉRON DE VILLEFOSSE

LE BLEU DE MÉTHYLÈNE

en 1897

Président : M. DEBOVE, professeur.

Juges : } MM. CHARRIN, professeur.
ACHARD ET CHASSEVANT, agrégés.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, Rue Racine, 15

1897

556

LE BLEU DE MÉTHYLÈNE

en 1897

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1897

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 21 juillet 1897, à 1 heure

Par HÉRON DE VILLEFOSSE

LE BLEU DE MÉTHYLÈNE

en 1897

Président : M. DEBOVE, professeur.

*Juges : { MM. CHARRIN, professeur.
ACHARD ET CHASSEVANT, agrégés.*

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties
de l'enseignement médical.*

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, Rue Racine, 15

1897

FACULTÉ DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

Doyen		M. BROUARDEL.
Professeurs		MM.
Anatomie.		FARABEUF.
Physiologie.		CH. RICHET.
Physique médicale.		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.		N.
Pathologie et thérapeutique générales.		BOUCHARD.
Pathologie médicale.		HUTINEL.
		DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.		LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.		CORNIL.
Histologie.		MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.		TERRIER.
Pharmacologie.		POUCHET.
Thérapeutique et matière Médicale.		LANDOUZY.
Hygiène.		PROUST.
Médecine légale.		BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		LABOULBENNE.
Pathologie comparée et expérimentale.		N.
Clinique médicale.		{ DIEULAFOY.
		{ POTAIN.
		{ JACCOUD.
		{ HAYEM.
		{ GRANCHER.
Maladie des enfants.		
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.		JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		FOURNIER.
Clinique des maladies du système nerveux.		RAYMOND.
		TILLAUX.
Clinique chirurgicale.		{ BERGER.
		{ DUPLAY.
		{ LE DENTU.
Clinique des maladies des voies urinaires.		GUYON.
Clinique ophtalmogique.		PANAS.
Clinique d'accouchements.		{ TARNIER.
		{ PINARD.
		{ M. PAJOT.

Professeur honoraire.

Agrégés en exercice.

MM.			
ACHARD.	GAUCHER.	MARIE.	SEBILEAU.
ALBARRAN.	GILBERT.	MENETRIER.	THIERRY.
ANDRE.	GILLES DE LA	NELATON.	THOINOT.
BAR.	TOURETTE.	NETTER.	TUFFIER.
BONNAIRE.	GLEY.	POIRIER, chef	VARNIER.
BROCA.	HARTMANN.	des travaux	VALLEE.
HANTEMESSE.	HEIM.	anatomiques	WEISS.
HARRIN.	LEJARS.	RETERRER.	WIDAL.
HASSEVENT.	LETULLE.	RICADR.	WURTZ.
ELBET.	MARFAN.	ROGER.	

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

*Je remercie M. le Professeur Debove
d'avoir bien voulu accepter la présidence
de cette Thèse.*

PLAN

I. — DES COULEURS D'ANILINE.

II. — CHIMIE DU BLEU DE MÉTHYLÈNE.

III. — PHYSIOLOGIE DU BLEU DE MÉTHYLÈNE.

a) *Action locale.*

b) *Action générale — Intoxication — Intolérance.*

c) *Action sur l'appareil circulatoire.*

d) *Action sur la nutrition.*

e) *Action sur le système nerveux.*

f) *Action sur l'appareil urinaire, élimination.*

IV. — USAGES THÉRAPEUTIQUES DU BLEU DE MÉTHYLÈNE.

a) *Maladies chirurgicales.*

b) *Affections médicales.*

En général.

Malaria.

Névralgies.

Diabète.

Albuminurie.

V. — OBSERVATIONS.

VI. — CONCLUSIONS.

VII. — POSOLOGIE.

VIII. — BIBLIOGRAPHIE.

LE BLEU DE MÉTHYLÈNE

en 1897

LES COULEURS D'ANILINE

L'histoire médicale du bleu de méthylène se confond à ses débuts avec celle des autres couleurs dérivées de l'aniline. Je crois donc à propos de donner tout d'abord un aperçu rapide des usages qui ont été faits de ces dernières.

Pendant longtemps, il sembla que les couleurs d'aniline dussent servir à tout jamais et uniquement aux expériences de laboratoire.

Le fait, cependant, de la fixation avec une intensité remarquable de ces divers colorants sur les microorganismes finit par éveiller la curiosité des expérimentateurs qui se demandèrent si la vitalité des êtres ainsi colorés éprouvait un effet quelconque de leur imprégnation.

Jeanicke montra que les couleurs d'aniline étaient un poison pour les microbes ; en effet, une solution de violet de méthylène à 1 pour 250.000, empêchait le streptocoque

pyogène de se reproduire et à 4 pour 625.000, elle produisait la même action sur le bacille charbonneux.

Alors, les essais se multiplièrent ; l'emploi des couleurs d'aniline entra dans le domaine de la thérapeutique. Les chirurgiens, les ophtalmologistes, les médecins, les employèrent, les rejetèrent, les reprirent.

Ceci est tout récent, puisque les premières recherches de Stilling sur la pyoctanine datent de 1890. Cet auteur examina méthodiquement la façon dont se comportent les variétés bleue (ou violet de méthyle) et jaune (ou aurantine) vis-à-vis des principaux microbes pathogènes. Il constata, lui aussi, la mort des bactéries et établit même un rapport entre le pouvoir bactéricide de ces substances et la facilité avec laquelle les microbes se laissent colorer par elles.

En même temps que cette propriété, on avait découvert aux couleurs d'aniline une qualité qui semblait devoir rendre leur emploi précieux : leur faible toxicité. Le violet de méthyle, entre autres, n'était pour ainsi dire pas toxique. En effet, Jeanicke avait pu injecter sous la peau d'une souris la trente-cinq millième partie de son poids de colorant sans déterminer d'accidents, et Germain Sée et Moreau avaient vu des têtards vivre plusieurs jours dans une solution de safranine à 4 pour 25.000.

Antiseptiques et peu, très peu toxiques, c'étaient là les conditions idéales pour l'usage en chirurgie des couleurs d'aniline. Aussi Bresgen, Troje, Fessler, les employèrent-ils avec empressement et en tirèrent-ils des résultats qu'ils dirent satisfaisants.

Chez nous, Roux, Hugounenq en firent usage avec

succès, et Germain Sée et Moreau publièrent des cas de guérison, notamment d'un phlegmon périutérin par des lavages avec une solution de safranine et d'une amygdalite suppurée par des attouchements de vert de malachite.

En oculistique, Stilling, Petersen, Grøefe, Garre, Røeloffs, Braunschweig, en firent un heureux emploi.

C'était l'apogée de l'histoire thérapeutique chirurgicale des couleurs d'aniline et l'américain Kessler proclamait la pyoctanine, le seul antiseptique « sans rival, capable de détruire le pus. » La rosaniline, la fuschine, suivaient de près.

Il eût été étonnant que, en présence des qualités bactéricides de ces substances, on n'eut point tenté de les employer au traitement des tumeurs malignes. — Von Mosetig Moorhoff, Billroth et, plus récemment, Donnec les administrèrent par voie gastrique et en injections sous-cutanées et constatèrent leur affinité spéciale pour les tissus morbides. Le cancer se métamorphosait, subissait une dégénérescence graisseuse et les douleurs s'apaisaient. On citait des cas de guérison. Tout nouveau, tout beau !

L'expérience vint avec le temps remettre les choses au point. Des faits mieux observés montrèrent que le remède des néoplasmes malins était encore à trouver, et Lodigiani, un des premiers expérimentateurs, reconnut que si, dans certains cas, cette médication peut ralentir la marche du cancer, en réalité elle ne l'arrête pas ; et les nombreux cas d'insuccès de Rudish et Tinhort que n'infirmait aucune observation d'amélioration durable, vinrent confirmer ses conclusions.

Comme antiseptique, après avoir été portée aux nues

par Kessler, la pyoctamine fut bientôt délaissée. Les chirurgiens estimèrent que la toxicité négligeable des couleurs d'aniline et leur action microbicide ne contrebalançaient pas assez les inconvénients résultant de leur pouvoir colorant intense, par suite duquel la région malade, les pansements, les instruments, les linges, les mains de l'opérateur recevaient une teinte désagréable nuisible dans certaines circonstances (par exemple, en masquant la rougeur inflammatoire, l'aspect ordinaire des bourgeons charnus, la coloration habituelle du pus) et dans tous les cas inutiles.

On ne manquait pas, même à cette époque, d'antiseptiques incolores, tuant plus facilement encore les micro-organismes, et n'offrant pas, de par leur toxicité de dangers bien redoutables.

Et d'abord, la pyoctanine, pour ne parler que d'elle, arrêtait-elle vraiment la suppuration, comme on l'avait dit ? Troje et Bresgen finirent par en douter. D'après ces auteurs elle la préviendrait plutôt qu'elle ne l'arrêterait.

Jeanicke n'avait-il pas pour justifier ces craintes démontré que, s'il suffit d'une solution à 1 pour 5.000 pour empêcher le bacille typhique de se développer, il fallait maintenir le microbe cinq minutes dans la même solution pour le tuer, et ainsi de beaucoup d'autres : deux minutes pour la bactérie charbonneuse, une minute pour le staphylocoque doré, etc. ? Bien mieux, si le milieu de culture est le sérum sanguin, il faut une quantité de colorant dix fois supérieure pour produire les mêmes effets.

En oculistique également, on a rejeté les couleurs d'aniline et depuis longtemps Carl et Braunschweig les déconseillent comme irritantes, nuisibles même à l'œil par la

caisson et l'exsudat couenneux qu'elles peuvent déterminer.

L'histoire des couleurs d'aniline a été courte. Elle a été surtout chirurgicale. Elle était intéressante à connaître parce qu'elle démontre combien sont nombreux les dérivés colorés de l'aniline qui ont été employés en thérapeutique avant le bleu de méthylène,

Presque seul entre tous, ce dernier demeure sur la liste des médicaments usuels. Un moment délaissé, il subit aujourd'hui un regain de vogue méritée dont l'effet sera, sans aucun doute, de rendre son usage de plus en plus courant, à mesure que ses propriétés se dégageront plus clairement de l'obscurité où elles sont restées pendant longtemps.

LE BLEU DE MÉTHYLÈNE

CHIMIE

Le bleu de méthylène est une poudre amorphe, de couleur brunâtre, sans saveur aucune, très soluble dans l'eau, les alcools, le chloroforme, donnant en solution à 1 pour 1000 une couleur azurée qui persiste après addition d'ammoniaque liquide. Toutefois, si le contact est prolongé, les alcalis étendus transforment le bleu de méthylène en dérivés phénoliques, thionoline et thionol (Le Goff). Le dédoublement se fait instantanément à 100°.

La réaction du bleu de méthylène est acide.

Les acides sulfurique et chlorhydrique n'exercent aucune action ni à chaud ni à froid sur une solution de bleu de méthylène à 1 pour 5,000.

L'acide azotique, au contraire, détermine à froid dans la même solution une coloration verte que ne modifie pas l'ébullition.

Mais la caractéristique véritable de cette substance est le spectre d'absorption que présentent à l'examen ses solutions diluées. L'épreuve spectroscopique révèle deux raies, l'une foncée, dans le rouge, l'autre plus claire dans

le rouge orangé. La première est la plus importante, car elle est constante et sert à différencier le bleu de méthylène des autres bleus d'aniline.

En veut-on savoir plus ? Les chimistes nous apprennent que ce corps vulgairement nommé chez nous bleu de méthylène et en Allemagne, Méthylblaü ou Echtblaü, s'appelle réellement tétraméthylthioninchloride, ce qui résulte de sa formule brute.

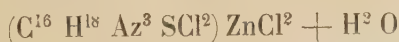


et mieux encore de sa formule de constitution.



Le bleu de méthylène, dit Le Goff auquel j'emprunte une partie de ces détails s'obtient par l'action du chlorure ferrique en solution acide, en présence de l'hydrogène sulfuré. Il y a formation d'un orthomercaptan amino-diméthylé, puis d'une indamine soufrée tétraméthylée, avec élimination d'ammoniaque et enfin enlèvement d'hydrogène par oxidation et le bleu de méthylène prend naissance. C'est la réaction de Lauth appliquée à la diméthylphénylènediamine.

Ceci est le bleu de méthylène pur, mais ordinairement la réaction citée plus haut se fait en présence du chlorure de zinc et le produit obtenu est alors un chlorozincate de bleu de méthylène.



Il y a donc intérêt, lorsque l'on utilise le bleu de méthy-

lène à savoir s'il contient ou non du zinc. Ordinairement les bleus du commerce ne sont ni du bleu pur, ni du chlorozincate pur, mais un mélange de bleus divers dont les propriétés ne concordent pas toujours, ce qui explique les divergences entre les résultats obtenus par les expérimentateurs. Crinon a appelé l'attention sur la présence du zinc dans certains bleus du commerce et lui attribue la plupart des accidents consécutifs à l'administration du colorant.

Il faut aussi savoir faire la différence entre le bleu de méthylène et le bleu de méthyle. La confusion a été faite. Le premier de ces corps est un dérivé de la rosaniline, tandis que le second est une benzothiazine.

Le bleu de méthylène est connu depuis l'exposition internationale de 1878. Pendant longtemps la bactériologie et l'histologie eurent le monopole de son emploi et ce n'est qu'en 1890 que commencèrent les premières recherches sur ses propriétés physiologiques et thérapeutiques.

Cette question est donc toute d'actualité, puisque l'action du bleu de méthylène est encore obscure en bien des points. Je vais essayer d'exposer aussi clairement que je pourrai l'état actuel de la question.

L'historique spécial du bleu se rattache trop à des travaux récents ou actuellement en cours pour que l'on puisse en faire un chapitre à part. C'est chemin faisant que seront décrites les recherches des différents auteurs et que seront inscrits les noms de ceux-ci.

Ça et là également, je donnerai les résultats que m'auront fournis les expériences que j'ai faites à ce sujet sur le conseil de M. le D^r Achard.

PHYSIOLOGIE

ACTION LOCALE

Le bleu de méthylène n'est pas irritant pour la peau et son application sur celle-ci ne détermine ni vésication, ni rubéfaction.

En revanche, il est parfois mal toléré par le tissu cellulaire et les muqueuses. Les injections sous-cutanées sont en effet, souvent suivies d'un empâtement local qui persiste plusieurs jours et peut, dans certains cas, être le point de départ d'une escarre.

On a fréquemment signalé des vomissements après l'administration du bleu par l'estomac et les autopsies ont démontré au niveau de la grande courbure une zone d'irritation, cause sans conteste de la révolte de l'organe.

La diarrhée observée dans les cas d'intoxication et même en dehors d'eux, comme il m'a été donné de m'en rendre compte, est encore un signe d'irritation locale.

L'anurie et l'albuminurie que quelques auteurs ont vu se produire résultait d'une néphrite purement irritative

et les autopsies de Combemale ont permis de la localiser à la zone glomérulaire.

Faut-il citer encore le ténesme vésical et la douleur uréthrale que déterminent les mictions chez des malades qui ont pris du bleu de méthylène qui, comme on le verra, s'élimine en grande partie par l'urine ?

Carl et Braunschweig n'ont-ils pas déconseillé son emploi en chirurgie oculaire à cause de son action irritative, de la cuisson et de l'exsudat qui en sont les conséquences ?

Si le bleu de méthylène est sans action sur la peau, il est donc bien prouvé aujourd'hui qu'il est irritant pour les muqueuses. Mais il faut pour cela une double condition : dose élevée et contact prolongé. Le médicament agit envers chaque cellule de l'organisme comme envers les microbes qui ne sont influencés que par un séjour assez long dans des solutions concentrées.

ACTION GÉNÉRALE

A dose thérapeutique le bleu de méthylène ne produit chez un sujet sain que des effets généraux peu intenses qui portent surtout sur le système nerveux dont le pouvoir réflexe paraît diminué.

Il n'en est pas de même lorsque la dose est élevée. Combemale, par des expériences intéressantes sur des cobayes et des chiens a montré que la réputation d'innocuité du bleu de méthylène était surfaite et que cette

substance devient toxique au point d'entraîner rapidement la mort lorsque la dose en est suffisamment forte.

Jamais cet auteur n'a eu d'accidents mortels en expérimentant avec des quantités ne dépassant pas 0 gr. 3 par kilogramme d'animal. Dans ce cas, il a observé comme symptôme initial et capital une fatigue musculaire immédiate ou presque immédiate, mettant l'animal dans l'impossibilité de se tenir sur ses pattes. La sensibilité s'émousse bientôt à son tour et le sujet en expérience, étendu inerte sur le sol, ne répond plus aux excitations les plus violentes. Les urines diminuent, les déjections deviennent bleues et diarrhéiques, la température s'abaisse un peu, la respiration s'accélère, et c'est tout. En vingt-quatre heures tout accident a disparu et l'animal reprend possession de lui-même, ne gardant de cette épreuve qu'un peu de diarrhée qui ne persiste pas plus d'un jour ou deux.

Mais si la quantité de bleu administrée dépasse 0 gr. 3 par kilogramme, des signes d'intoxication aiguë apparaissent, qui se terminent rapidement par la mort. Ce sont les mêmes phénomènes que précédemment avec une intensité plus grande : faiblesse musculaire, insensibilité, résolution complète, anurie, vomissements (seulement dans les cas d'ingestion stomacale) anhélement très marqué à la période terminale et mort par asphyxie progressive dans un délai variant entre 3 et 4 heures.

A l'autopsie, Combemale a trouvé le sang couleur chocolat, fluide, présentant très nettement le spectre de la méthémoglobine. Quelques hématies seulement étaient colorées. L'endocarde et les parois artérielles étaient irrégulièrement teints.

Le bleu ne se trouvait, contrairement aux dires d'Ehrlich, en aucun point du système nerveux, soit central soit périphérique. Seul, le liquide céphalo-rachidien était d'une opalescence légèrement bleutée.

Le péritoine était entièrement bleu, sauf au niveau du foie qui était un peu congestionné. Tout le système biliaire, canaux, vésicule, bile, était coloré.

L'estomac, bleu aux alentours des deux orifices, était, dans la région intermédiaire d'une teinte rouge violacé, indice d'une irritation locale qui ne se produit pas quand le bleu est donné en injections sous-cutanées.

L'intestin était incolore sauf aux alentours du cœcum où se trouvait un liquide muqueux abondant bleuâtre.

La vessie contenait un peu d'urine verdâtre.

Les reins présentaient des signes d'irritation récente de la zone périglomérulaire où les vaisseaux étaient dilatés et colorés par endroits.

Les poumons avaient subi une atélectasie partielle portant sur les bords et contenaient du bleu entre leurs alvéoles périphériques.

Les autres appareils étaient sains.

De toutes ces constatations, Combemale n'en retient qu'une seule, l'altération du sang et rattache aux modifications qu'il subit tous les symptômes généraux que le bleu détermine. Quelle que soit la façon dont agit ce dernier, ce qui est hors de doute, c'est l'action dépressive, plus ou moins grande suivant les doses qu'il exerce sur l'organisme, soit par asphyxie directe des organes, soit par l'intermédiaire encore mal précisé du système nerveux.

C'est là l'intoxication aiguë, expérimentale, que l'on n'observera probablement jamais chez l'homme. Si intéressante soit-elle à connaître, elle doit moins nous occuper que les accidents légers ou plutôt les inconvénients qui peuvent résulter de l'administration du bleu de méthylène à doses thérapeutiques. Ils sont presque uniquement constitués par des irritations toutes locales,

En première ligne se placent les troubles de la sécrétion et de l'excrétion urinaire. On a signalé, Gaillard entre autres, une albuminurie persistante rappelant celle que Combe-male a observée chez les cobayes intoxiqués. Je dois dire que chez aucun des malades à qui j'ai donné le bleu à la dose de 0 gr. 4, je n'ai constaté le fait. Ceux qui n'étaient pas albuminuriques ne le sont pas devenus. Quant à ceux qui l'étaient, ils n'ont eu, on le verra plus loin, aucune modification dans le taux de leur albumine.

La dysurie est moins hypothétique. Il est fréquent, en effet, d'entendre les malades qui ont pris du bleu, se plaindre d'envies fréquentes d'uriner, chaque miction n'expulsant que très peu de liquide, en provoquant une légère douleur vésicale et uréthrale. Les remarques d'Ehrlich et de Guttman à ce sujet étaient des plus fondées.

Il en est de même pour les vomissements. Pour rares qu'ils soient, ils sont incontestables, mais en général faciles à combattre.

Et c'est là tout. Strassmann, voyant les choses en noir, a signalé en plus de la céphalalgie, de l'abattement, et Galliard a voulu classer ces phénomènes suivant les doses employées. De 10 à 20 centigr., on observerait : malaises, nausées, albuminurie légère ; de 40 à 50 cen-

tigr. : vomissements, ténésme vésical, albuminurie persistante, et conséquemment, il déconseille l'emploi du bleu de méthylène.

Seuls, la dysurie et les vomissements sont bien démontrés. En mélangeant au médicament une quantité égale de poudre de muscade on évite la première; en fractionnant les doses et en ajoutant un peu de bicarbonate de soude, on pare aux seconds. Les autres accidents signalés sont illusoires à mon sens, et j'estime qu'il serait regrettable que des erreurs d'interprétation fissent repousser l'usage d'un médicament qui, dans bien des cas, a paru efficace.

A quelles doses se produisent ces petits accidents? Combemale donne comme quantité minima susceptible de les déterminer, celle de 0 gr. 2. C'est être trop mathématique. Il y a là une question de tolérance particulière à chacun. Pour ce médicament comme pour les autres, il faut souvent tâter son malade; il y a des sujets qui éprouveront du ténésme vésical avec 0 gr. 05 seulement, tandis que d'autres tolèreront très bien 1 gr. et plus.

ACTION SUR L'APPAREIL CIRCULATOIRE

Il semble que le bleu de méthylène soit sans influence sur la circulation, malgré son affinité pour les fibres constrictives des parois des vaisseaux. La membrane interne de ceux-ci, en contact immédiat avec le sang

vecteur du bleu ne s'imprègne que lorsque la dose est élevée et que le contact du sang sur elle a été prolongé, comme cela se produit après la mort. Il en est de même pour l'endocarde. Quant au muscle cardiaque, il reste toujours incolore.

On a noté des congestions des veines mésentériques et péritonéales et des vaisseaux rénaux périglomérulaires, dans des cas d'intoxication expérimentale (cobayes), mais il s'agissait là d'un début de réaction inflammatoire circonscrite, résultant de l'accumulation momentanée du bleu en certains points de l'organisme.

Il faut, en effet, pour que cette substance devienne irritante, je le répète à dessein, que sa solution soit très concentrée, ce qui avait eu lieu chez ces cobayes où la partie terminale de l'intestin grêle et la région centrale du rein étaient vivement colorées par le bleu. Les témoins de l'irritation avaient été, pendant la vie, une diarrhée persistante et une anurie complète.

Mais c'est là une action toute locale qui n'atteint l'appareil circulatoire que secondairement par la réaction qu'elle provoque. Tous les auteurs s'accordent sur ce point : le bleu de méthylène ne modifie pas la circulation.

Peut-être une légère élévation de la tension sanguine, correspondant à un ralentissement peu marqué du pouls ! Ces variations, si elles sont réelles, sont certainement peu intenses, puisque jamais les phénomènes inflammatoires n'ont été modifiés ni en bien, ni en mal, dans les diverses affections où le bleu a été expérimenté.

L'action sur le sang lui-même est mieux connue. Voici le compte rendu de l'examen fait par Richard d'Aulnay

du sang d'une malade à qui il avait administré 0 gr. 5 de bleu de méthylène :

Dans cinq cas, la goutte de sang examinée microscopiquement a paru légèrement plus foncée que la gouttelette de sang ordinaire mise en opposition pour le contrôle. Étalaé sur une lamelle, le sang se dessèche rapidement et l'examen hématoscopique fait dans ces conditions a donné les résultats suivants : huit heures après leur dessiccation, les globules sanguins isolés ne sont nullement altérés dans leur forme. Ils sont très apparents dans le champ du microscope et légèrement verdâtres dans leur ensemble. Le bord du disque globulaire est très réfringent et le centre de l'hématie très foncé, ce qui donne une impression merveilleuse du type du globule rouge. A côté des hématies, en assez grand nombre, se voient les disques sanguins de Bizzozero ou hémotoblastes de Hayem avec, de ci de-là, quelques cristaux sanguins ; à travers les couches épaisses d'hématies, on aperçoit la coloration rouge de l'hémoglobine peut-être plus foncée et, en certains endroits, plus épaisse encore, une coloration nettement violacée que l'on ne rencontre pas dans les préparations ordinaires. Dilués dans le sérum artificiel ou la glycérine, les globules de sang bleuté ne se modifient guère autrement. que ne le font les globules non colorés.

Combemale, expérimentant sur les animaux a constaté des modifications plus caractéristiques.

A l'autopsie de chiens intoxiqués par le bleu de méthylène, le sang était couleur chocolat, fluide, rapidement coagulable. Le sérum n'était pas coloré en bleu, mais quelques hématies étaient imprégnées. L'examen spectros-

copique lui a permis de constater une particularité des plus remarquables.

En solution aqueuse, le bleu de méthylène détermine dans le spectre l'apparition de deux bandes, l'une foncée dans le rouge, l'autre plus claire dans le rouge orangé. Or, on ne retrouve plus ces bandes dans le sang des animaux intoxiqués. Ce fait en lui-même ne surprend pas puisque le sérum n'est pas coloré, à peine quelques hématies le sont-elles, mais le point important est que le spectre d'absorption de l'oxyhémoglobine que l'on devrait trouver a aussi disparu : un autre le remplace, celui de la méthémoglobine.

Cette découverte est intéressante, parce qu'elle jette un jour nouveau sur le mode d'action du bleu de méthylène sur les tissus, qui peut se résumer ainsi : transformation de l'oxyhémoglobine en méthémoglobine ayant pour conséquence l'asphyxie des divers organes, analogue à celle que produit l'oxyde de carbone, et c'est par cette altération du sang que s'expliqueraient l'anhèlement, l'insensibilité, la fatigue, premiers symptômes de l'intoxication.

Cette altération n'est pas instantanée. Ainsi, chez les chiens intoxiqués avec 0 gr. 5 de bleu par kilogramme du poids de l'animal, le spectre de la méthémoglobine n'est apparu qu'à la 9^e heure, mettant une fois de plus en évidence la nécessité d'un contact prolongé entre cet agent thérapeutique et les tissus qu'il est appelé à modifier.

L'action sur le sang est donc bien certaine et se résume en ces termes : le globule sanguin subit, de la part du bleu de méthylène, comme du reste de la part de presque toutes les amines aromatiques, une destruction de son

élément noble, l'hémoglobine, proportionnée à la dose employée.

ACTION SUR LA NUTRITION

Jusqu'ici on n'a signalé aucune action du bleu de méthylène sur la nutrition et je ne crois pas que des dosages méthodiques de l'urée aient encore été faits dans ce but précis.

J'ai essayé de combler cette lacune et mes recherches personnelles m'ont démontré que le taux journalier de l'urée n'est en rien modifié par l'administration de ce médicament à dose thérapeutique.

Je l'ai donné, à la dose de 0 gr. 40 par jour sous forme de pilules, à treize malades atteints d'albuminuries de causes diverses et à quatre personnes bien portantes de mon entourage. Je me suis moi-même soumis à des expériences identiques. Dans aucun cas je n'ai vu la quantité de l'urée excrétée dans les 24 heures varier au-delà des limites entre lesquelles elle oscillait avant l'épreuve, même pas chez les malades chez lesquels le bleu déterminait de la polyurie.

Ces faits concordent bien avec les assertions formulées jusqu'ici sur les variations de la chaleur animale consécutive à l'emploi de ce médicament. Un observateur minutieux dont le nom m'échappe a prétendu que le bleu faisait baisser la température de 0 gr. 45 environ chez les sujets

sains. L'action antipyrétique, si elle existe, est donc, on le voit, très faible, et l'on peut dire que, chez un sujet normal, le bleu de méthylène ne modifie en rien la nutrition.

En est-il de même en cas de maladie? Et la température fébrile est-elle influencée? Richard d'Aulnay l'aurait vu baisser de quelques dixièmes chez deux pneumoniques. Althem aurait même constaté dans la tuberculose la disparition complète de tous les symptômes fébriles. Mais Bourdillon émet une opinion nettement opposée et va jusqu'à faire de la persistance de la fièvre après administration de bleu un signe de diagnostic avec la malaria où elle cède avec le même médicament.

Dans le paludisme, l'action antipyrétique est peut-être mieux démontrée, mais elle porte, semble-t-il, directement sur les agents causes de la fièvre et non sur les échanges nutritifs.

Faut-il donc s'abstenir de conclure et faire des réserves au sujet de l'action antipyrétique du bleu de méthylène dans les maladies autres que la malaria? Je ne le crois pas : en regard des faits douteux de Richard d'Aulnay et d'Althem, on trouve tant d'observations probantes dans un sens opposé, que l'on peut dénier à ce médicament tout pouvoir d'abaisser la température normale ou fébrile.

ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX

Le bleu de méthylène exerce sur les nerfs périphériques une action sédative assez intense pour que l'on ait pu le

comparer et même le préférer à l'antipyrine. C'est Ehrlich qui, le premier, eut l'idée de donner le bleu dans les affections nerveuses, après avoir constaté l'imprégnation du cylindre axe par le colorant. Il l'administra alors en collaboration avec Lippmann à des doses variant de quelques centigrammes à un gramme et constata son pouvoir analgésique et les deux auteurs conclurent des résultats ainsi obtenus à l'action directe de la substance sur le nerf dont la coloration intense de son élément essentiel était la preuve.

Combemale et François l'employèrent de leur côté et l'étudièrent aussi à ce point de vue spécial. Comme Ehrlich et Lippmann, ils reconnurent au bleu la propriété de calmer les douleurs des diverses névralgies (sciatique, faciale, costale, lombaire...), mais ils se refusèrent à expliquer cette action de la même façon que les médecins allemands. Et ils avaient pour cela une bonne raison, c'est que, dans aucun des cas où il leur fut donné d'examiner les nerfs des sujets traités, ils ne constatèrent la coloration signalée par les premiers expérimentateurs. Ils rejetèrent donc cette manière de voir.

Comment, alors, agit le bleu de méthylène sur les nerfs ? Combemale, démontrant d'autre part l'action destructive de ce médicament sur le globule sanguin, ou tout au moins sa deshémoglobinisation, se sert de cette donnée nouvelle et prétend que sa conséquence est l'asphyxie des divers tissus ou organes, des nerfs comme des autres.

C'est donc une véritable sidération des nerfs aussi bien sensitifs que moteurs comme on le verra plus loin.

Ehrlich avait cependant bien vu le cylindre axe coloré,

mais les circonstances dans lesquelles il opérait étaient toutes particulières et bien différentes de celles que réalise l'administration ordinaire du bleu de méthylène. Il maintenait plongés pendant plusieurs jours des têtards dans une solution concentrée de ce colorant. Dans ce cas, il est évident que l'imprégnation atteignait son maximum d'intensité puisque l'élimination ne pouvait pas se faire entièrement, l'absorption étant continue et les nerfs comme les autres tissus ont été soumis pendant un temps très long à l'action ininterrompue d'une dose élevée de bleu.

Ces conditions ne se réalisent jamais dans la pratique. Quand le bleu de méthylène est pris par la voie stomacale, les nerfs ne s'imprègnent jamais et lorsque le médicament est administré sous forme d'injections sous-cutanées, seuls, les filets du lieu même de l'injection sont colorés. A une distance même minime, aucune coloration n'apparaît sur le cylindre-axe. Et pourtant le bleu exerce son action analgésiante dans tous ces cas ! Ce n'est donc pas directement sur le nerf qu'agit le bleu de méthylène et la manière de voir de Combemale semble la plus plausible.

Pilliet a tenté de concilier les deux opinions en disant que le nerf est bien coloré par le bleu, mais que si la coloration disparaît après la mort, cela tient à l'extrême diffusibilité du colorant. Mais il n'y a aucune raison pour qu'il diffuse dans certains cas et non dans les autres ; et jamais, en sacrifiant l'animal avant que l'intoxication ait produit ses effets mortels on n'a trouvé les nerfs imprégnés.

La méthémoglobinisation du sang explique aussi bien

l'action du bleu sur les nerfs moteurs. L'activité motrice paraît en effet abolie progressivement au cours de l'intoxication. L'abattement est un des signes capitaux. La faiblesse est extrême. Le pneumogastrique est le nerf qui résiste le plus longtemps avec le grand sympathique et ce n'est qu'à la période ultime que la respiration s'accélère et que les battements du cœur deviennent irréguliers.

L'action du bleu de méthylène, si elle existe, sur le cerveau et la moelle n'est pas connue. Les autopsies ont donné des renseignements contradictoires. Jamais on n'a constaté chez l'homme de symptômes pouvant faire croire que le système nerveux central ait subi une influence quelconque de la part du bleu, et à l'heure actuelle, on doit classer cet agent thérapeutique parmi les médicaments modérateurs nervins, son action semblant porter, en effet, surtout sur les nerfs périphériques.

Le bleu de méthylène n'a aucun pouvoir hypnotique et si l'on a parfois vu le sommeil se produire chez des malades qui en avaient pris à dose thérapeutique, c'est que ces derniers, délivrés de la douleur qui les forçait auparavant à veiller, succombaient à la fatigue des jours précédents. Ne souffrant plus, ils s'endormaient.

ACTION SUR LA SÉCRÉTION URINAIRE. — ÉLIMINATION

Le bleu de méthylène s'élimine par le rein et l'intestin. La salive, la sueur, le mucus vaginal et les autres sécrétions ne sont jamais colorés. Chez des femmes enceintes

Strassmann a signalé le passage du médicament dans le liquide amniotique, ce qui contre-indique l'usage de cette substance aux environs du terme, à cause de la teinte anormale que le fœtus revêtirait de ce fait.

Le bleu de méthylène, quel que soit son mode d'administration, passe dans l'urine avec une facilité extrême. 0 gr. 02 en ingestion suffisent à la colorer. Constantin Paul a proposé d'utiliser cette qualité en incorporant le bleu à d'autres médicaments pour s'assurer que ceux-ci ont été réellement pris par les malades ; et tout récemment M. Schwartz s'en est servi pour compléter un diagnostic d'hydronéphrose. Par le cathétérisme des urétères, il a pu constater que le rein, supposé atteint, était absolument imperméable, tandis que l'autre laissait passer une urine verdâtre.

L'élimination du bleu de méthylène est précoce et rapide. Une demi-heure après son administration, l'urine est déjà teintée en vert, et l'intensité de cette coloration augmente de plus en plus pour atteindre son apogée vers la troisième heure. Si alors on laisse reposer l'urine, on voit le bleu soit se condenser en stries siégeant en divers points du liquide, soit former une couche bleuâtre à la surface, tandis que le reste de l'urine reprend sa couleur jaune. A l'examen, on ne trouve jamais de mucus dans la partie colorée. Par agitation, la teinte se repropage à toute la masse, et devient uniforme. Un nouveau repos reproduit les mêmes phénomènes. Enfin, après un temps qui varie entre trois et six heures, les mictions montrent que la coloration commence à diminuer. A bout de 36 heures environ, l'élimination est terminée.

C'est là l'élimination apparente, appréciable par la vue qui se guide sur la coloration verte de l'urine et conclut de son apparition et de sa suppression à la présence et à la disparition du bleu.

En réalité, l'élimination commence un peu plus tôt et finit un peu plus tard qu'il n'a été indiqué plus haut. On conçoit, en effet, que les quantités de colorant puissent être tellement minimales que l'urine conserve son apparence normale. C'est ainsi que chez des brightiques on a pu constater la présence du médicament dans les urines plusieurs jours après que celles-ci avaient repris leur teinte habituelle. A ne s'en tenir qu'à la coloration, on aurait commis une erreur considérable en concluant que l'élimination avait pris fin au moment où la teinte verdâtre avait disparu.

On vient de voir de quelle façon rapide se fait l'élimination du bleu de méthylène par l'urine chez un individu normal. Il est loin d'en être ainsi chez les gens atteints d'une lésion étendue du rein. Chez ces malades, l'élimination commence plus tard, dure plus longtemps et semble même, dans certains cas ne pas se faire du tout, tellement est petite la quantité de bleu éliminée chaque jour ; et, de l'observation de cette particularité, est sorti un emploi nouveau du bleu de méthylène en médecine dont le résumé qui va suivre essaiera de donner un aperçu.

Déjà en 1820, Hahn avait signalé chez certains malades le retard à l'élimination par l'urine de certaines substances odorantes telles que celles contenues dans les asperges et les thérébentines. Le fait a été constaté depuis par Rayer, Corlieu, de Beauvais, Duckworth, Strauss, Todd, etc.,

plus récemment par Charcot et Cornil, Roberts, Chauvet, Mlle Chopin, tout dernièrement par Laffey et d'autres.

Contrôlée par tant d'expérimentateurs, cette constatation devait renfermer une grande part d'exactitude.

Reprenant la question, MM. Achard et Castaigne se sont proposé de rechercher avec une précision plus grande quels étaient exactement les malades chez lesquels le rein n'éliminait que tardivement certaines substances médicamenteuses, et dans quelles proportions on pourrait tenir compte de ce retard au double point de vue du diagnostic et du pronostic des affections rénales.

Rejetant l'iodure de potassium qui avait déjà servi, sans résultats bien précis, à des expériences analogues, dont les injections sous-cutanées sont douloureuses et dont la recherche dans l'urine demande un trop grand nombre de manipulations, ils ont arrêté leur choix sur le bleu de méthylène, substance soluble extrêmement diffusible et possédant, qualité précieuse, la propriété de déceler sa présence dans l'urine par la coloration qu'elle lui donne.

Ces auteurs ont choisi la voie hypodermique pour l'administration du bleu, et, ce faisant, ils ont écarté toute une série de causes d'erreurs résultant des variations que l'absorption subit suivant l'état de la muqueuse gastrique et intestinale.

Les doses employées ont été de 0 gr. 025 à 1 gr. Celle de 0 gr. 05 a paru la meilleure, suffisante pour permettre le dosage, trop faible pour masquer par l'intensité de la coloration les variations de celle-ci dans l'urine.

Le malade vide sa vessie avant la piqûre, puis une fois celle-ci faite, on recueille à intervalles fixes : 1/2 heure,

1 heure, 2 heures, 3 heures, les urines du sujet en expérience. La coloration varie avec la quantité de bleu éliminée. Mais il arrive parfois que celle-ci est si faible que l'urine conserve sa couleur normale. Il importe cependant de s'assurer que le bleu a commencé à traverser le rein. C'est ce que l'on peut faire avec précision pour les moindres traces en traitant l'urine par le chloroforme et en faisant ensuite évaporer celui-ci. Le bleu se dépose sur les parois du vase ou de la capsule et devient ainsi apparent. C'est là la recherche qualitative du colorant. Elle suffit dans la majorité des cas.

« Mais on peut aussi pratiquer le dosage en employant un procédé dérivé de celui que M. Le Goff a fait récemment connaître pour doser le sucre dans l'urine au moyen du bleu de méthylène. Il convient pour cette recherche quantitative de la matière colorante, d'extraire d'abord le bleu de l'urine au moyen de traitements successifs par le chloroforme. On évapore ensuite le chloroforme et on reprend le bleu restant par l'eau distillée bouillante, de façon à obtenir une dilution très faiblement teintée. C'est sur cette dilution additionnée d'un cinquième de solution de potasse à 5/100 et maintenu à l'ébullition, qu'il convient d'opérer pour le dosage, en y versant goutte à goutte, avec une pipette de Mohr, une solution de glycose titrée à 1/100. Un essai comparatif avec une solution diluée connue de la solution de bleu employée pour l'injection, permettra d'évaluer la quantité de matière colorante trouvée dans l'urine. »

Mais cette analyse quantitative ne revêt pas une importance très grande, car les expériences ont montré que le

point capital résidait moins dans la quantité de bleu excrétée en un temps donné, que dans le temps qui s'écoule entre l'absorption et le commencement de l'élimination.

Chez les sujets sains, ainsi qu'on l'a vu plus haut, le bleu apparaît dans l'urine au bout d'une demi-heure et disparaît dans un délai de 35 à 50 heures. Chez les malades dont les reins sont atteints, « ni la quantité de bleu éliminée, ni la durée de l'élimination ne présentent rien de fixe. Les uns ont plus d'urines colorées dans le temps normal, les autres mettent plusieurs jours à éliminer leur bleu ». Le seul point qui ait paru constant à MM. Achard et Castaigne est le retard à l'élimination dans la grande majorité des cas où le rein avait perdu son intégrité.

Deux sortes d'expériences ont été conduites parallèlement : d'un côté sur des sujets sains ou atteints de maladies diverses sans signes de néphrites, de l'autre sur des sujets soit manifestement brightiques, soit atteints d'affections aiguës au cours desquelles on soupçonnait le développement de lésions aiguës du rein, soit souffrant de maladies chroniques sans signes évidents de néphrites.

La première série d'expériences ayant trait à 40 sujets a servi à établir la marche normale de l'élimination chez les individus indemnes de toute lésion rénale.

La seconde série concernant 37 malades a permis de poser les conclusions auxquelles il a été fait allusion plus haut et que les auteurs résument ainsi :

Si l'élimination du bleu est régulière, on pourra conclure que les reins sont intacts ou du moins que, s'ils sont altérés, la lésion est limitée et que le reste du parenchyme suffit à pourvoir à un fonctionnement normal.

Si l'élimination est retardée, deux cas peuvent se présenter : ou bien, il s'agit d'un retard passager, et l'on sera en droit de conclure que le rein n'a subi qu'un trouble fonctionnel ; ou bien le retard est permanent, et alors on devra tenir grand compte des conditions dans lesquelles on constate ce retard à l'élimination. En général, si le retard s'observe chez un sujet atteint de troubles chroniques, mais se trouvant, au moment de l'épreuve dans son état de santé habituel, sans aucun incident aigu, il y a tout lieu de croire à l'existence d'une néphrite chronique : si le retard s'observe chez un malade atteint d'une affection aiguë, il peut indiquer soit un simple trouble fonctionnel, soit une néphrite. Il importe, par conséquent, surtout au cours d'un état aigu, de ne pas s'en tenir à un seul essai et de renouveler l'expérience.

22 autopsies ont permis de confirmer les prémisses de l'observation clinique.

Une fois admise dans son principe, cette méthode permet de discerner les « lésions rénales sans albuminurie et les albuminuries sans lésions rénales. Elle paraît aussi convenir pour dépister les néphrites latentes sans albuminurie et sans symptômes fonctionnels, néphrites qui resteraient le plus souvent méconnues.... »

« Enfin, elle est également apte à révéler les troubles fonctionnels passagers qui peuvent affecter le rein ».

Allant plus loin encore, MM. Achard et Castaigne prédisent au bleu de méthylène un autre emploi : la mesure de la tolérance d'un sujet à un médicament, en se basant sur deux observations, l'une concernant un malade chez lequel le bleu a passé normalement et qui a supporté de façon

parfaite 5 gr. de salicylate de soude, l'autre touchant un second malade chez lequel l'élimination du bleu a été tardive et chez qui, avec la même dose de salicylate, on a noté des bourdonnements d'oreilles. L'avenir montrera la valeur de cette seconde conclusion, logique il est vrai, mais que l'expérience a besoin de confirmer.

En résumé, MM. Achard et Castaigne ne font pas à ce point de vue, de différence entre les néphrites qui, toutes, se manifesteraient par une diminution de la perméabilité rénale.

M. Bard (de Lyon) en réponse à la publication du travail résumé ci-dessus, vient de renouveler une opinion émise par lui depuis longtemps et que l'épreuve du bleu, selon lui, confirme. Il faudrait dit-il, faire au contraire une distinction entre les néphrites et il prétend que l'on ne peut pas appliquer à toutes les affections chroniques du rein les règles posées par MM. Achard et Castaigne, car, s'il est vrai que dans les néphrites interstitielles, la perméabilité du rein soit diminuée, il n'est pas moins vrai que dans les néphrites épithéliales elle est accrue, ce qu'il exprime en disant que, dans un cas, le filtre est fermé, dans l'autre il est percé.

A l'appui de cette manière de voir, M. Bard (de Lyon) apporte une observation de néphrite interstitielle très intense avec atrophie secondaire et au cours de laquelle, comparativement aux résultats de MM. Achard et Castaigne, l'apparition du bleu dans l'urine a été plus prompte, le maximum plus vite atteint, et la décroissance plus rapide, accusant ainsi une perméabilité plus grande pour la substance étudiée. La dose de bleu avait été de 0,05.

Et M. Bard (de Lyon) conclut de ce fait que, au point de vue de l'épuration urinaire, l'épreuve du bleu de méthylène confirme qu'il y a lieu d'opposer « la dyscrasie par déperdition due à l'excès de perméabilité dans les néphrites épithéliales, à l'intoxication par rétention, due à l'excès d'imperméabilité dans les néphrites interstitielles. »

Le bleu de méthylène est éliminé presque tout entier en nature. Une partie cependant est modifiée par son passage dans l'organisme et donne naissance à des dérivés incolores susceptibles, comme l'ont montré MM. Voisin et Hauser, de redonner par oxydation du bleu de méthylène..... ou des corps en approchant.

Le seul de ces sous-produits qui ait été l'objet de quelques recherches est celui qui, en présence d'un acide donne à chaud naissance à une couleur verte.

Pour MM. Voisin et Hauser, ce chromogène ne serait autre que le blanc de méthylène ou une substance très voisine ; il en diffère, il est vrai, par une stabilité plus grande, une résistance plus marquée à l'oxydation à l'air libre, mais il possède comme lui cette propriété de régénérer, au contact de l'acide acétique, le bleu de méthylène initial.

MM. Achard et Castaigne sont d'un avis différent. Ils distinguent nettement le chromogène du blanc, en se basant sur ce que ce dernier est soluble dans le chloroforme et l'éther, tandis que le premier ne l'est pas. De même, la substance obtenue par la réaction n'est pas du bleu de méthylène véritable, car elle est insoluble dans le chloroforme et l'alcool amylique, tandis que le bleu est dissous par ces liquides.

Cependant, les mêmes réactions transforment également en bleu le chromogène et le blanc de méthylène.

Ces dérivés du bleu semblent posséder une diffusibilité plus grande que le corps dont ils proviennent et si le fait n'a pas encore été constaté pour le rein normal, du moins l'a-t-il été pour le rein profondément malade.

Dans ces conditions, en effet, MM. Achard et Castaigne ont vu le chromogène apparaître dans l'urine dans le délai ordinaire, alors que le bleu subissait un retard marqué. Et ces auteurs concluent provisoirement de leurs recherches que le retard de l'élimination à la fois du bleu de méthylène et du chromogène indique une lésion profonde du rein (2 autopsies à l'appui) tandis que le retard pour le bleu seul indique un trouble moins profond de la perméabilité.

La sécrétion urinaire est-elle modifiée en quantité? Chez l'individu sain, indemne de toute lésion rénale le bleu de méthylène n'est pas diurétique. Il ne diminue pas le volume d'urine émise. Dans les intoxications expérimentales, si l'on a noté de l'anurie presque complète, cela tenait sans nul doute à la néphrite aiguë déterminée par l'irritation locale exercée par le bleu sur le rein et qu'a vérifiée l'autopsie.

Dans les néphrites chroniques, la diurèse semble se produire presque invariablement. Netchoïev, G. Leventhal, Lemoine (de Lille) l'ont notée et je l'ai moi-même observée. Chez un saturnin j'ai vu avec une pilule de 0,40 donnée deux jours de suite, monter le taux de l'urine de 1.500 à 2.500 gr. et s'y maintenir plusieurs jours. La diurèse s'est manifestée chez ce malade un jour ou deux

après l'administration du bleu et n'a atteint son maximum que vers le quatrième jour. (Obs. III). Un tuberculeux avec albuminurie qui urinait habituellement 800 gr. donnait 1.500gr. d'urine deux jours après le traitement (Obs. V) : un brigthique urinait ordinairement 1.200 gr., trois jours après sa pilule, il remplissait son bocal de 2.000 gr. dans les 24 heures. (Obs. I). Enfin dans un cas d'intoxication par le sulfure de carbone, la quantité d'urine a monté de 1.300 à 4.000 gr. le lendemain, 5.000 gr. trois jours après et est retombée à 1.500 gr. six jours après l'ingestion de 0 gr. 40 de bleu de méthylène. (Obs. II).

L'action diurétique dans les néphrités chroniques semble ressortir nettement de ces constatations et cette polyurie ne se manifestant que 24 ou 48 heures seulement après l'administration du bleu se continue pendant plusieurs jours et décroît rapidement après avoir atteint son maximum. Il semble que les choses puissent être renversées dans les néphrites aiguës.

Au cours d'une grippe, une malade ayant un peu d'albumine dans son urine, des maux de reins légers, de la céphalée et un léger œdème des jambes, prend une pilule de 0 gr. 40 de bleu de méthylène pendant deux jours de suite. Deux jours plus tard, la quantité d'urine tombe de 1.670 gr. à 1.000, puis à 800 gr. pour remonter à 1.200 gr. le cinquième jour. (Obs. VI).

Dans un autre cas de néphrite aiguë avec hématurie, l'urine est tombée de 1.000 gr. à 600 gr., 400 gr. La mort du malade n'a pas permis de faire de plus amples constatations. (Obs. VII).

Chez une cardiaque, la quantité de l'urine n'a pas subi de modifications. (Obs. VIII).

En raison de tout ce qui précède, peut-être pourrait-on conclure que : 1° le bleu de méthylène n'est pas diurétique normalement ; 2° il ne détermine pas de diurèse chez les cardiaques ; 3° il augmente la quantité d'urine chez les malades atteints de néphrite chronique ; 4° il diminue la sécrétion urinaire dans les affections aiguës du rein, ce qui en contre-indique l'emploi dans ce dernier cas.

THÉRAPEUTIQUE

Le bleu de méthylène a été employé dans de nombreuses affections. Dans la majorité des cas il s'est montré inefficace, dans d'autres circonstances, il a exercé une action thérapeutique manifeste, mais non supérieure à celle que d'autres agents plus anciennement connus peuvent produire. Je vais résumer brièvement les principales maladies dans lesquelles des observateurs ont paru obtenir de résultats en commençant par les emplois chirurgicaux

MALADIES CHIRURGICALES

L'histoire des couleurs d'aniline a montré que l'action microbicide leur était commune à toutes. Il est inutile de répéter ce qui a déjà été dit. Qu'il suffise de savoir que Eraud et Hugoumenq proposent le bleu de méthylène comme le meilleur réactif colorant et le meilleur antiseptique, mais que son usage est peu répandu à cause des désagréments de sa coloration.

Le chirurgie oculaire l'a employé et délaissé presque aussitôt.

Boinet, après avoir constaté qu'il colorait les microbes de l'urèthre l'a donné le premier dans le blennorrhagie. Richard d'Aubray a obtenu de son emploi des résultats satisfaisants en associant la médication interne à l'application externe et Rose le recommande dans cette maladie aussi bien chez la femme que chez l'homme. Je dois dire que j'ai été à même tout dernièrement d'en constater les bons effets sur une malade de la salle Maurice Raynaud (Hôpital Tenon) atteinte de vaginité suppurée déjà ancienne qui a cédé après dix jours de traitement.

Richard d'Aulnay dit avoir obtenu en 15 jours la guérison d'une fistule d'ostéomyélite du fémur.

Dans la bouche on a traité avec succès des ulcérations syphilitiques de la langue et la stomatite mercurielle. Hermann de Hall a fait avec le bleu de méthylène cesser un pyalisme avec salivation fétide.

Les Therapeutische Monatshefte contiennent de nombreux récits de guérisons de diphthérie opérées par le bleu de méthylène. Rose, en France, prétend avoir obtenu dans un cas de diphthérie nasale de bons effets de lavages avec une solution à 1/10. Mais toutes ces observations manquent du contrôle des cultures et de l'examen microscopique et n'ont plus d'ailleurs qu'un intérêt rétrospectif.

La laryngite tuberculeuse serait améliorée par des applications de bleu de méthylène en poudre.

Althem traite les endométrites à l'aide de bougies à 1/10 et d'injections interstitielles avec une solution à 1/50 et les guérit, dit-il, en six semaines.

C'est également au bleu de méthylène qu'il traite les pleurésies purulentes en leur injectant de temps à autre

50 gr. d'une solution à 17/1000 dans la plèvre après ponction de pus.

Enfin, Terrier se sert de bleu de méthylène pour aider au diagnostic des fistules génito-urinaires et des organes de la digestion.

Et dans le cancer? Malheureusement, ici comme ailleurs, l'efficacité du bleu ne s'affirme pas. Le premier, von Mosetig Moorhoff (de Vienne) l'a essayé et a reconnu son impuissance. Bien mieux, il a constaté une marche plus rapide de la tumeur. La même année, cependant, Lindner (de Berlin) publiait un cas de guérison d'un cancer de la face par le bleu de méthylène. Ces expérimentateurs faisaient des injections d'une solution de bleu dans le néoplasme. D'autres plus prudents se sont contentés de badigeonnages superficiels.

Darier est de ceux-là. C'est lui qui importa en France cette méthode de traitement. Il faisait tous les trois jours sur la tumeur une application de bleu dissous dans l'alcool et la glycérine. Les résultats sont discutables.

Du Castel a un peu modifié la façon d'employer le bleu ou plutôt l'a complétée en lui associant l'acide chromique en solution à 1/15. Il fait un badigeonnage au bleu, puis un badigeonnage à l'acide chromique, et revêt le tout d'une couche de collodion. Le pansement est changé tous les huit jours. Quand l'action du bleu semble se ralentir, il conseille de la réveiller par une application de naphthol camphré. — Il prétend avoir ainsi obtenu des succès dans les épithéliomes non malins de la face.

Est-ce bien le bleu qui agit dans ce cas-là? Hallopeau et

Landouzy n'ont rien obtenu en employant le bleu seul, sans acide chromique.

En résumé, le bleu de méthylène trouve son indication dans toutes les maladies chirurgicales où la présence des microorganismes peut être soupçonnée, depuis la cystite suppurée jusqu'aux phlegmons étendus, depuis l'irido-cyclite jusqu'aux empyèmes tuberculeux, mais dans la pratique journalière, son action antiseptique lente et sa couleur qui s'attache à tout ce qui entre en contact avec lui lui font préférer une foule d'autres agents microbicides qui ont ses avantages sans avoir ses inconvénients.

AFFECTIONS MÉDICALES

Je vais rappeler rapidement les maladies dans lesquelles le bleu de méthylène a exercé une action nulle ou douteuse et n'em'appesantirai que sur celles où son efficacité a paru s'affirmer.

Richard d'Aulnay a traité deux pneumoniques par le bleu de méthylène. Dans les deux cas, le point de côté a rapidement disparu, la température a légèrement baissé et la maladie a été écourtée. Ce sont les deux seules observations que je connaisse qui concluent dans ce sens. En revanche, il en est d'autres nombreuses qui ne relatent aucune amélioration. Althem, entre autres, a constaté l'action analgésique comme seul signe.

Bonnet conseille le bleu de méthylène dans la fièvre typhoïde. Dupret le propose dans la grippe, mais cela sans raison, et sur la seule foi des deux observations de Richard d'Aulnay, pour combattre l'hyperthermie. Or, le bleu n'exerce aucune influence sur la fièvre.

Berthier, de l'École de médecine militaire de Lyon, a donné du bleu de méthylène dans une gastrite hyperchlorhydrique et a constaté la disparition rapide des douleurs et des renvois acides. En trois jours, l'acidité totale tomba à 3 gr.86, la quantité d'acide chlorhydrique libre étant de 0 gr.80, cela avec 0 gr.10 par jour d'une solution de bleu de méthylène à 1 p. 10 pris aux repas.

Dans la tuberculose enfin, Kriemanski avait donné les couleurs d'aniline bien avant 1890. Althem n'employa que le bleu de méthylène et en rapporte des résultats des plus favorables. Il l'a administré en injections sous-cutanées, en ingestions, en insufflation dans toutes les formes de tuberculose, et toutes ces tuberculoses pulmonaire, laryngée, ganglionnaire, osseuse, ont guéri.

Malheureusement, des auteurs moins favorisés par les circonstances sans doute, entre autres, Bourdillon (de Marseille), n'ont pu que constater l'inefficacité complète du bleu de méthylène sur la maladie. La fièvre reste la même et les symptômes ne s'améliorent pas. Néanmoins personne ne nie que la tuberculose puisse guérir concurremment à un traitement par le bleu de méthylène. Il est tant de tuberculoses qui n'en sont pas, et il est tant de vrais tuberculeux qui guérissent seuls !

La fièvre tuberculeuse n'est pas influencée par le bleu de méthylène et cela est constant au point que Bourdillon

propose d'en faire dans les formes douteuses, un signe diagnostique, avec la fièvre malarique qui cède paraît-il à ce médicament.

Névralgies. — L'action thérapeutique du bleu de méthylène qui a été découverte la première est son action analgésique, et depuis Ehrlich et Lippmann qui la mirent en évidence, elle a été confirmée un grand nombre de fois. Aussi l'influence de cet agent sur les névralgies semble-t-elle bien réelle.

Ses effets calmants se produisent à des doses relativement faibles, 0gr. 10 et ne se manifestent guère avant la fin de la deuxième heure qui suit l'ingestion. Il y a donc tout intérêt à administrer ensemble le bleu de méthylène et l'antipyrine, l'action de l'une étant presque épuisée lorsque celle de l'autre commence. La sédation des douleurs dure plusieurs heures. En fractionnant les doses au cours de la journée on peut en prolonger les effets pendant assez longtemps.

Toutes les névralgies sont-elles justiciables d'un traitement par le bleu de méthylène ? Non, si l'on comprend dans ce groupe toutes les douleurs continues ou paroxysmiques ; oui, si l'on ne nomme ainsi que celles qui sont tributaires des altérations de nerfs périphériques. Et l'on peut dire que le bleu n'opère que dans le domaine de la strychnine.

Les relations sont nombreuses de névralgies traitées par le bleu (faciale, brachiale, sciatique, du trijumeau, zona, rhumatisme musculaire). Galliard, tout en en déconseillant l'emploi a reconnu cette action analgésique au

bleu de méthylène, et malgré les insuccès d'Immehrwar dans des sciaticques, les résultats obtenus par les premiers expérimentateurs et depuis par Lemoine de Lille, Combimale, Brieger, Bourdillon, etc., ne peuvent laisser de doute à cet égard.

On a contesté que cette action calmante puisse se produire dans les névralgies symptomatiques, notamment dans celles résultant de néoplasmes. Il est certain que pour des tumeurs où, à l'action destructive du néoplasme lui-même vient s'ajouter le contact permanent d'un liquide irritant, comme dans le cancer de l'estomac, le cancer de la vessie, l'action analgésique du médicament sera en partie annihilée. De même dans les douleurs dont la cause première siège dans des tissus inaccessibles au bleu, comme le cerveau, la moelle, le nerf périphérique bien qu'influencé dans sa conductibilité ne voit pourtant pas celle-ci complètement supprimée. Et malgré cela les auteurs n'ont-ils pas tous notés dans les néoplasmes du sein, de l'estomac même, la cessation des douleurs ? Mosetig Moorhof, Lodigiani, Billroth, Donnez ont tous relaté le fait, et Rudish et Einhort eux-mêmes qui ont été des premiers à signaler l'inefficacité du bleu dans le cancer au point de vue curatif, s'accordent cependant à lui reconnaître la propriété d'amoindrir, même dans ces cas, considérablement les souffrances.

En résumé, le bleu de méthylène est un analgésique, dont l'action rappelle celle de l'antipyrine. Impuissant dans les diverses névralgies hystériques, dans les douleurs fulgurantes de la période cachectique du tabes, dans le rhumatisme articulaire aigu, ce médicament s'est montré

propre à calmer les manifestations douloureuses des névrites alcooliques ou autres, de la deuxième période conventionnelle du tabes, des affections osseuses traumatiques, tuberculeuses et syphilitiques, du rhumatisme articulaire subaigu, etc.

Son action sur les douleurs des scléroses de la moelle varie avec les causes diverses qui les provoquent. Quant aux névralgies simples, celles dont les origines nous échappent, ce sont elles qui bénéficient le plus du traitement par le bleu de méthylène.

Malaria.— Dans le paludisme, les résultats obtenus avec le bleu de méthylène sont encore discutés. Cependant les observations affluent de malariques traités par le bleu et de leur ensemble paraissent se dégager les conclusions suivantes: le bleu de méthylène agit de façon rapide et presque constante dans toutes les manifestations du paludisme aussi bien sur les accès intermittents ou pernicioseux que sur les autres signes d'infection malarique, témoin la cachexie qui disparaît, le foie et la rate qui reprennent leur volume normal.

Ce n'est donc pas sur le seul élément fièvre que le bleu porterait son action, mais bien sur l'ensemble même des symptômes de l'impaludisme, et il est à croire, comme on le verra plus loin que c'est bien, soit sur l'agent infectieux lui-même, l'hématozoaire, soit sur le milieu dans lequel il vit, le sang, que le bleu exerce son action.

Ehrlich et Guttman avaient d'ailleurs montré en 1891, avec quelle facilité sur le vivant et *in vitro*, le bleu de méthylène se fixait sur les trois corps kystiques que Laveran a décrits dans le sérum et sur les plasmodies globulaires que Marchiafava et Celli ont trouvées dans les globules sanguins.

On a dit que le bleu de méthylène agit souvent dans des cas invétérés où la quinine a échoué, et Trintignan cite à ce sujet sa propre observation ; cependant on est pas encore autorisé à s'en remettre entièrement au bleu et dans un cas pressant, il faut lui associer un des sels de quinine dont l'efficacité est consacrée par l'usage. Cette opinion est d'ailleurs professée par Boinet et Trintignan (de Marseille) eux-mêmes, J. Rouvier (de Beyrouth) et tous ceux qui ont fait un usage fréquent de ce médicament dans la malaria.

Malgré certaines observations, il va sans dire que plus la date initiale de l'affection sera récente, plus les effets seront certains et rapides. Avec le bleu de méthylène, comme avec la quinine, il est plus facile de prévenir les accès que de les guérir.

A égalité d'action, si cette égalité existe, le bleu semble, dans la période de début et dans les cas où un danger n'est pas imminent, préférable, contre l'avis d'Osver, à la quinine dont il n'a pas les sérieux inconvénients. Thayer s'en sert presque exclusivement et cherche en faire prévaloir l'usage en Amérique, et, de tous les points du globe on voit les médecins se rattacher à cette manière de voir : Kasem-Beck, J. Rouvier (de Beyrouth) Moncorvo (de Rio-de-Janeiro), Huddleston (de New-York), Clément Ferreira et bien d'autres en Allemagne et en France. Tout récemment, les effets antimalariques du bleu de méthylène étaient encore confirmés par Parenski et Blatteis.

Une voix discordante s'est élevée, cependant, qui semble autorisée plus que toute autre dans la matière : celle de Laveran qui expérimentant avec soin sur des pigeons en arrive à cette constatation ; que les hématozoaires, s'ils sont colorés ne sont nullement modifiés.

Ce fait, doit-il suffire à faire contester au bleu toute influence dans l'impaludisme et doit-il peser dans la balance plus que les observations cliniques que rapportent tant de médecins de tous les pays ? Dans tous les cas, la valeur de celui qui a émis cette opinion nous oblige à faire de fortes réserves sur la valeur curative du bleu de méthylène dans la malaria sans toutefois tenir pour non avenues les conclusions des autres cliniciens.

Combemale explique l'action du bleu dans l'impaludisme par la méthémoglobinisation du sang.

Dabrowsky est à peu près du même avis et, malgré la coloration des plasmodies, nie toute action bactéricide et attribue les effets du bleu de méthylène à une modification du plasma sanguin.

Ehrlich et Guttman invoquent la fixation du bleu par les hématozoaires qui ainsi que l'ont montré Hugounenq et Roux, perdent leur vitalité en se colorant.

Thayer et Guttman vont plus loin et prétendent avoir vues plasmodies colorées disparaître peu à peu du sang. Il y a lieu de faire des réserves sur ce dernier point. Car la recherche de ces corpuscules donne des résultats très variables d'un jour à l'autre même sans traitement aucun, et, à ne plus les trouver une fois, il ne faut pas conclure que le sang n'en contient plus. Baccelli dans son étude « Sulla natura dell'infezione malarica » insiste précisément sur les résultats négatifs mais non concluants cependant, que peuvent donner des examens succesifs : « Occorrono gravi febbri di natura malarica, nei cui primi giorni, » et même parfois en plein cours de la maladie « e assolutamente impossibile dimostrare nel sangue la presenza di micror-

ganismi patogeni. Il faudrait donc, pour affirmer la destruction des plasmodies des examens plus nombreux et pourtant sur un grand nombre de cas.

Le bleu de méthylène semble donc exercer sur les diverses manifestations du paludisme une influence qui reste encore à préciser et que l'expérience a besoin de confirmer de nombreuses fois encore avant que l'on puisse en déterminer la valeur.

Diabète. — Le bleu de méthylène se comporte chez le diabétique de tout autre façon que chez l'individu bien portant.

On sait que les hématies du sang normal se laissent avec une grande facilité colorer par l'éosine. Dans le diabète il n'en est pas ainsi ; les hématies restent au contraire rebelles à ce mode de coloration. C'est ce que Bremer constatait en 1894, et ses conclusions étaient confirmées par Lépine et Lyonnet qui, cependant ne suivirent pas exactement sa technique.

MM. Marie et Le Goff ont renouvelé avec le bleu de méthylène les expériences de l'auteur anglais. Ils ont obtenu des résultats identiques, en employant une solution de bleu dans l'alcool dans les proportions suivantes : bleu de méthylène, 0 gr. 05, alcool à 90°, 25 gr.

Comment expliquer ce refus du sang diabétique à se laisser imprégner par les colorants ?

Lépine et Lyonnet attribuaient la perte de l'éosinophilie à la formation d'un principe acide rendant impossible la fixation de l'éosine ou du bleu qui réclame pour cela un milieu alcalin.

Bremer donne une autre explication. Il y aurait selon lui, dans le globule sanguin du diabétique une substance encore indéterminée qui se combinerait avec le bleu pour former un produit incolore, et comme preuve, il prétend que par son réactif, on peut déceler la présence de cette substance dans le sang, alors même que l'urine ne contient plus de sucre.

Le Goff ne se range pas à cet avis...

Qu'importe, pour l'instant, la façon dont le phénomène se produit. Voilà un fait : le sang des diabétiques neutralise l'action de l'éosine et du bleu de méthylène et ne se laisse pas colorer par ces substances.

L'expérience de R. P. Williamson (de Manchester) en est une preuve de plus. La conclusion en ressort avec netteté : une solution chaude et alcaline de bleu de méthylène additionnée d'un volume déterminé de sang diabétique se décolore rapidement tandis qu'elle conserve sa coloration bleue avec un même volume de sang normal.

Il y a là plus qu'un refus *des hématies* à se laisser colorer, puisque les autres éléments du sang restent aussi réfractaires à l'imprégnation et que, cependant, le bleu disparaît. Il faut donc admettre la formation d'une ou de plusieurs substances propres au sang diabétique qui décomposent le bleu de méthylène ou forment avec lui des combinaisons nouvelles et incolores.

Et le fait se produit dans toutes les glycosuries aussi bien expérimentales que pathologiques.

Vincenzo Patella et Alberto Mori (de Pérouse) ont constaté la réduction. Lyonnet également, malgré la confusion qu'il fait entre le bleu du méthyle et le bleu de méthylène.

Enfin, l'année dernière, MM. Marie et Le Goff ont renouvelé les essais de leurs devanciers et ont su tirer des constatations qu'ils ont faites des résultats pratiques que Le Goff a, en partie, résumés dans sa thèse toute récente à laquelle je ferai de nombreux emprunts.

On a vu plus haut la nécessité où l'on se trouve d'admettre dans le sang des diabétiques des substances réductrices du bleu. Un examen approfondi a montré leur existence même dans le sang normal, mais en quantité négligeable. La même remarque s'applique à l'urine où la substance réductrice est évaluée par Le Goff à 1 gr. 4 gr. 50 par litre.

Mais dans le sang des diabétiques, il en est une surajoutée, d'une importance capitale, c'est le glycose.

Cette propriété réductrice du sucre diabétique avait été déjà signalée par Ihl et Wohl.

Partant de ce principe que les liquides qui contiennent du glycose décolorent le bleu de méthylène, MM. Marie et Le Goff ont songé à utiliser cette propriété pour la recherche d'abord, le dosage ensuite du sucre dans le sang et l'urine. Le procédé est simple. De la quantité décolorée d'une solution titrée de bleu, on déduit la quantité de sucre, des expériences antérieures ayant établi le rapport qui existe entre les doses des deux corps au moment où la coloration disparaît.

Les résultats que MM. Marie et Le Goff ont obtenus peuvent être classés au point de vue spécial qui nous occupe de la façon suivante : recherche et dosage du glycose dans le sang, recherche et dosage du glycose dans l'urine. Je vais exposer brièvement le manuel opératoire ou plutôt les divers temps de ces manipulations.

MM. Marie et Le Goff ont commencé par préciser l'action du glycose sur le bleu. Pour cela ils emploient d'une part des solutions de glycose à 1 p. 1000, 3 p. 1000, 5 p. 1000, 10 p. 1000, de l'autre des solutions de bleu de méthylène à 1 p. 5000, 1 p. 6000, 10 p. 1000. Mais comme la réaction ne peut se produire qu'en un milieu alcalin, ces auteurs préparent d'un autre côté des solutions de potasse correspondantes telles que, en ajoutant 1^{cc} à un volume déterminé d'une solution de bleu, ils obtiennent le mélange convenable pour opérer la réduction.

Il y a là une précaution à prendre, c'est de n'ajouter la potasse qu'au moment de l'expérience et à froid, car elle détruit le sucre en peu de temps à 100° tandis que, à la température ordinaire, il faut 24 heures pour produire le même résultat.

En mélangeant progressivement les unes avec les autres les solutions de bleu et de glucose, on conçoit qu'il vienne un moment où l'action réductrice du sucre s'épuise et où la coloration bleue persiste. C'est là le principe de la méthode de recherche et de dosage de sucre dans le sang et l'urine.

Recherche du sucre dans l'urine diabétique. — Etendre l'urine de neuf fois son poids d'eau, ajouter à 1^{cc} de cette dilution 5 à 6^{cc} ; de la solution de bleu à 1 p. 5000 additionnée de potasse, chauffer légèrement en commençant par le haut du tube. L'urine normale reste bleue ; l'urine diabétique est décolorée et reprend sa couleur jaune habituelle.

Dosage du sucre dans l'urine diabétique. — Diluer l'urine de telle façon qu'elle ne puisse pas contenir plus

de 2 à 3 gr. de sucre par litre, verser 1^{cc} de cette urine diluée dans un tube, recouvrir avec une couche de Xylol, (qui aura été plusieurs jours en contact avec la solution de bleu et de potasse) afin d'empêcher l'action de l'oxygène, laisser tomber goutte à goutte la solution de bleu et de potasse jusqu'à ce qu'une coloration bleue persistante succède à la décoloration du début. Il suffit alors de lire la quantité de solution employée.

Recherche du sucre dans le sang diabétique. — Le sang diabétique a un pouvoir réducteur plus grand que celui du sang normal, mais les différences ne sont pas assez marquées pour être trouvées avec le sang brut.

Dosage du sucre dans le sang diabétique. — Mettre 1^{cc} de sang (puisé dans une veine avec une seringue de Pravaz) goutte à goutte dans un tube contenant 6 à 8^{cc} d'alcool à 96°, agiter, boucher, laisser reposer 24 heures. Au bout de ce temps, les albuminoïdes, l'hémoglobine, le glycogène sont précipités. Filtrer sur un papier mouillé à l'alcool, laver le coagulum à l'alcool, l'exprimer, mélanger tous les liquides obtenus, les dessécher par évaporation de l'alcool, reprendre par l'eau et diluer. Dosage alors comme pour l'urine.

Jusqu'ici, rien ne prouve que le bleu de méthylène exerce une influence quelconque sur la glycosurie. Dans sa thèse, Le Goff publie les observations détaillées de trois malades soumis à un traitement prolongé par le bleu. Deux de ces malades ont été améliorés ; le premier a vu la quantité de son sucre tomber en deux mois de 38 à 40 gr. par litre à 4 ou 5 gr. ; le second en quinze jours n'a plus éliminé que 6 gr. de sucre contre 25 gr. que contenait son

urine à son entrée. Quant au troisième, il est resté diabétique comme devant.

Est-ce le bleu de méthylène qui a agi dans les deux cas cités plus haut, ou bien le régime alimentaire auquel ils ont été concurremment soumis, et dont la base était la suppression des aliments sucrés ? M. Le Goff fait à ce sujet de prudentes réserves.

Au cours de cette année, j'ai eu connaissance de plusieurs cas de diabète traités ainsi sans succès et je ne crois pas qu'il y ait lieu de fonder de sérieuses espérances sur ce mode de traitement. Car, quand bien même le sucre disparaîtrait de l'urine, qu'est-ce que cela prouverait ?

Une seule chose, que le sucre aurait été neutralisé par le bleu et réciproquement, mais non que le sucre n'a pas été formé. Ce n'est pas le sucre qui est dangereux, mais la dyscrasie qui le cause. Il ne faut pas prendre l'apparence pour la réalité et conclure à la guérison sur la disparition d'un symptôme. Quand, en même temps que cette disparition du sucre urinaire on verra s'amender peu à peu et disparaître les symptômes généraux et les accidents du diabète, on pourra alors conclure à l'efficacité du bleu de méthylène dans cette maladie.

Jusqu'ici, rien de semblable n'a été observé de façon certaine.

Albuminurie. — On a depuis quelque temps publié des cas de guérison ou tout au moins d'amélioration notable d'albuminuries traitées par le bleu de méthylène et, comme conséquence, certains auteurs ont ajouté aux propriétés déjà connues du bleu, celle de diminuer et même de supprimer l'albumine dans les urines.

A priori on peut tenir pour suspecte cette action d'un médicament sur un symptôme urinaire qui ressortit à tant de causes diverses. — Ce n'est point ici le lieu de poser la question de la pathogénie des albuminuries, mais encore peut-on rapidement examiner si, soit dans les principales raisons qui ont été invoquées pour expliquer la présence de l'albumine dans l'urine, soit dans les effets physiologiques du médicament, il se trouverait des éléments qui justifient les dires des auteurs.

L'albuminurie est-elle due à un défaut de combustion? Si le bleu de méthylène active les échanges nutritifs, on aura dans ce cas une explication plausible de la suppression de l'albumine. Mais on sait que le bleu n'a aucune influence sur la nutrition et que le taux de l'urée n'est nullement modifié par son administration. J'ai donné du bleu de méthylène à des malades albuminuriques et non albuminuriques et à des individus sains. Dans aucun cas je n'ai pu constater de modifications dans le taux de l'urée journalière.

L'albuminurie est-elle dyscrasique? Les recherches de Combenale ont bien mis en évidence les effets du bleu de méthylène sur le globule sanguin. Est-ce par régénération des hématies que l'albumine diminuerait dans le sang et par suite dans les urines? Or, l'effet principal du bleu sur le globule est précisément de le détruire en partie et ce que l'on comprendrait mieux, ce serait l'apparition de l'albumine dans les urines à la suite de cette désintégration. Et l'observation des animaux intoxiqués prouve, en effet, que c'est bien ainsi que le bleu agit, puisque dans tous les cas où les sujets ont été soumis à des doses mor-

telles ou simplement toxiques, l'albuminurie a été observée ; à doses thérapeutiques même, Galliard a noté l'apparition de l'albumine dans l'urine et dans certains cas, sa persistance après la cessation et l'élimination apparente du médicament.

L'abuminurie est-elle d'origine rénale, indice d'un défaut de l'appareil d'épuration ? Si le bleu de méthylène la supprime dans ce cas, enregistrons le fait, mais ne l'expliquons pas, car le contraire semble découler de ce que nous savons de l'action du bleu sur le rein et l'appareil urinaire. Les lésions irritatives qu'il a produites ont été constatées nettement par Combemale et personne ne les met en doute. Ne serait-il pas alors plus admissible de supposer que le bleu de méthylène est dans ces circonstances plus aptes à produire l'albuminurie qu'à la supprimer ?

Netchoïew qui a donné le bleu de méthylène dans les néphrites aiguës microbiennes explique son action par les propriétés antiseptiques qu'il possède. Mais l'expérience a prouvé que ce pouvoir microbicide ne s'exerçait qu'au moyen d'une concentration assez forte de la solution mise en présence du microorganisme, et que le taux devait en être dix fois supérieur lorsque le milieu de culture était le sérum sanguin. Il semble donc, en raison de ce qui précède, qu'il faudrait pour obtenir une action antiseptique sur le rein lui-même atteindre ces doses qui détermineraient à coups sûrs des accidents généraux et des phénomènes d'irritation rénale. Est-ce alors en neutralisant les toxines que le bleu agirait dans les néphrites microbiennes ? Netchoïew ne le dit pas,

Dans les quelques cas de néphrites aiguës où il a donné le bleu de méthylène, il a été à même de constater une amélioration rapide et durable dont un des principaux témoins était une diurèse abondante.

A son exemple, G. Leventhal recommande le bleu de méthylène dans les néphrites aiguës. Il publie 12 cas de guérison avec une dose de 0 gr. 3 en cachets, répétée trois fois par jour, un jour sur deux. La durée du traitement a été de 16 jours en moyenne. Il a noté la diurèse précoce, dès les premiers cachets, atteignant bientôt un maximum et s'y tenant. Les œdèmes disparurent aux 5^e et 6^e doses, l'ascite ne commença à diminuer qu'un peu plus tard, ainsi que l'albumine. Au bout de quinze jours on ne trouvait plus dans l'urine ni cylindres granuleux épithéliaux ou hyalins, ni globules.

Dans un cas de néphrite chronique avec poussée aiguë, il a constaté de la diurèse et de la diminution de l'albumine.

Dans les ascites d'origine cardiaque et hépatique, aucun effet n'a été produit.

G. Lemoine (de Lille), a obtenu des résultats satisfaisants de l'usage du bleu de méthylène dans tous les cas d'albuminurie liée à une affection du rein. Sur sept malades qu'il a soumis à ce traitement, il a toujours constaté la diminution rapide et dans deux cas même la disparition complète de l'albuminurie. Ces malades présentaient, l'un de la congestion rénale subaiguë, durant depuis six semaines sans que l'albumine diminuât par les traitements ordinaires : par le bleu de méthylène il le fit tomber de 2 gr. par jour à 0 gr. 50, en dix jours, et disparaître tout à fait huit jours après,

les autres de la néphrite chronique liée à l'artério-sclérose et compliquée de poussées congestives sur les reins avec albuminurie abondante et tous ces malades ont vu leur état général s'améliorer et leur albumine diminuer.

Mais ces résultats ne me semblent pas différer beaucoup de ceux que l'on obtient par les traitements ordinaires, par le lait par exemple. Et si l'on examine les observations avec soin, on voit que tous ces malades étaient au régime lacté, aussi bien ceux de Netchoïew et de Léventhal que ceux de Lemoine. Peut-on alors sincèrement mettre sur le compte du bleu toutes les améliorations observées, la diurèse, la disparition de l'ascite, la diminution de l'albumine, puisque l'on a institué en même temps le régime lacté qui n'en est plus à compter ses succès ? — Lemoine dit : mes malades sont restés pendant quelque temps réfractaires au régime lacté et je n'ai donné le bleu qu'en présence des insuccès du lait. Peut-être alors y aurait-il eu avantage, pour démontrer l'efficacité du bleu de méthylène et la mettre hors de conteste, à supprimer, du jour de son administration la médication lactée qui s'était montrée impuissante.

Tous les auteurs qui ont donné le bleu sans rien changer à l'alimentation ordinaire des malades, tout récemment encore MM. Hirtz, Chantemesse Bécclère, etc., ont constaté son inefficacité, aussi bien dans la diabète que dans l'albuminurie.

J'ai donné du bleu de méthylène à douze malades ayant dans leur urine des albumines d'origine bien diverses, sans rien changer à leur régime alimentaire. En donnant le bleu seul je me réservais ainsi le droit de lui attribuer les résultats éventuels.

Deux de ces malades étaient atteints de néphrite aiguë, l'une légère d'origine grippale, l'autre grave s'accompagnant d'hématurie. Un autre était brightique avéré, trois étaient tuberculeux, un septième, emphysémateux, avait eu des infarctus pulmonaires, une femme était enceinte avec une bronchite chronique, une autre avait une affection cardiaque, deux hommes étaient intoxiqués, l'un par le plomb, l'autre par le sulfure de carbone, le dernier enfin était atteint de cystite tuberculeuse.

Les observations qui suivent montrent les résultats obtenus : ils sont nuls et ils ne sauraient étonner. En supprimant la médication curative ordinaire de l'albuminurie, on supprime du coup l'action thérapeutique attribuée au bleu. Les expériences auxquelles j'ai soumis les malades mentionnés plus haut montrent par les conclusions négatives que l'on doit en tirer qu'il faut rendre au lait ce qui appartient au lait.

Tout récemment, d'autres expérimentateurs ont institué le traitement par le bleu dans des albuminuries variées et n'ont rien obtenu. Il suffit pour s'en rendre compte de se reporter aux rapports des séances du mois de juin de la société médicale des hôpitaux. Aussi, fort de ce que j'ai vu et de ces témoignages, je crois devoir conclure que le bleu de méthylène n'exerce aucune action sur l'albumine, quelle qu'en soit son origine et que, lorsqu'il est donné concurremment avec le régime lacté, ce qui agit alors dans le bleu... c'est le lait.

OBSERVATIONS

Les chiffres qui suivent indiquent les quantités totales d'urine, d'albumine et d'urée dans les 24 heures.

OBSERVATION I

A. J. Salle Parrot n° 20. Hôpital Tenon, 42 ans. — Malade depuis un an. — Athéromateux. — Petits signes de brigh-tisme. — Œdèmes, albumine, retard à l'élimination du bleu de méthylène.

Juin	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22						
Urine	1200	1250	1300	1200	1350	1450	2000	2000	1500	1200						
Albumine	0	25	0	25	0	10	Tr.	0	30	Tr.	Tr.	0	10	Tr.	0	20
Urée	20	15	18	19	20	19	18	20	17	19						
Juin	23	24	25	26	27	28	29	30								
Urine	1200	1200	1500	2500	2000	1300	1600	1200								
Albumine	0	20	0	20	Tr.	Tr.	0	20	0	10	Tr.	Tr.				
Urée	20	5	20	20	17	18	18	19	15							

Ce malade a pris à deux reprises du bleu de méthylène (0 fr. 40 par jour en pilules) une première fois les 16 et 17 juin, une seconde fois les 25 et 26.

OBSERVATION II

X..., ouvrier caoutchoutier, 29 ans, salle Lorain, n° 30. Hôpital Tenon. Soigné pour trouble hystériformes au cours

d'une intoxication par le sulfure de carbone. Albumine.
Retard au bleu.

Juin	19	20	21	22	23	24	25	26
Urine	1300	1300	4000	4000	4000	5000	3000	1500
Albumine	1	1 25	1	1 25	1 10	1 15	1 15	1 25
Urée	26	26	25	25	26	26	26	22

Le malade a pris une pilule de 0 gr. 40 les 20 et 21 juin.

OBSERVATION III

Lenormand, 30 ans., journalier, salle Lorain, n° 15, Hôpital Tenon, a eu des coliques de plomb. Traité dernièrement pour paralysie saturnine. Albumine, retard à l'élimination.

Juin	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Urine	1600	1400	1300	1600	1500	1800	2000	2000	2300	1500	1500
Albumine	0 60	0 90	1	0 80	0 90	0 80	0 80	0 80	1	0 90	0 90
Urée	26	28	28	26	22	22	24	26	25	20	19

Une pilule de bleu de méthylène a été donnée les 20 et 21 juin.

OBSERVATION IV

Sautenard Aug. 28 ans, salle Parrot, n° 16. Hôpital Tenon Tuberculeux, cavernes dans les deux poumons, œdèmes, cachexie, albumine, retard à l'élimination.

Juin	18	19	20	21	22	23	24	25
Urine	1700	1700	1700	2000	2000	1700	1500	1500
Albumine	Tr.	0 10	0 10	Tr.	0 10	0 10	Tr.	Tr
Urée	26	26	27	26	24	27	27	25

Ce malade a pris 0 gr. 40 de bleu de méthylène les 20 et 21 juin. Diarrhée verte pendant les cinq jours qui ont suivi l'administration du médicament.

OBSERVATION V

Laboureau, François, 31 ans, domestique, salle Lorain, n° 23, Hôpital Tenon. Tuberculeux, cavernes, cachectique. Albumine, retard à l'élimination du bleu de méthylène.

Juin	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Urine	800	830	800	900	850	900	1000	1000	1500	800	850
Albumine	0 40	0 60	0 60	0 70	0 50	0 60	0 50	0 50	0 70	0 50	0 60
Urée	26	26	25	28	27	26	26	28	27	26	26

Ce malade a pris les 20 et 21 juin une dose journalière de bleu de mythylène. Strangurie. Ténésme.

Sur ces cinq malades, le bleu a exercé une action diurétique évidente. Tous avaient des lésions rénales étendues révélées à la fois par les signes cliniques ordinaires et par l'épreuve du bleu qui a montré chez eux un retard à l'élimination.

OBSERVATION VI

Cécile Baron, 26 ans, salle M. Raynaud, n° 4. Hôpital Tenon. Entrée pour grippe avec état typhoïde. Fièvre intense (40°,5). Œdème des jambes, douleurs de reins, albumine.

Juin	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Urine	1500	1500	1500	1600	1000	1000	800	1200	1500
Albumine	0,50	0,50	0,80	0,90	0,60	0,60	0,70	0,30	0,50
Urée	24	25	28	28	26	26	28	26	24

Cette malade a pris 0 fr. 40 de bleu de méthylène deux jours de suite, le 24 et le 25 juin. Vomissements, douleurs vésicales.

OBSERVATION VII

Julien Dupré, 42 ans, salle Parrot, n° 26. Hôpital Tanon Tuberculeux. Ramollissement des deux sommets du poumon. Entré dans un état de fatigue physiologique extrême. Quelques jours après son arrivée : hématurie, albuminurie, douleurs lombaires, œdème des jambes. Mort. Néphrite aigue vérifiée à l'autopsie.

Juin	16	17	18	19	20	21	22	23
Urine	1200	1100	1200	1300	1300	1000	600	400
Albumine	1,00	1,00	0,90	1,00	0,95	0,80	1,00	0,90
Urée	24	20	16,5	15,3	13,5	14	16,5	12

Le malade a pris une pilule de 0 gr. 40 de bleu, le 21 juin.

Les deux observations ci-dessus montrent quelle peut être la diminution de la sécrétion urinaire chez des malades atteints d'affection aiguë de rein.

Celles qui vont suivre ont trait à des malades chez lesquels l'épreuve du bleu a montré l'intégrité de l'appareil d'épuration ou tout au moins la faible étendue de ses lésions.

OBSERVATION VIII

Dufil, Marie, 64 ans, salle M. Raynaud, n° 15. Hôpital Tenon. Maladie mitrale. Asystolie. Congestion des deux bases, œdème généralisé, etc. Traces d'albumine.

Juin	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Urine	1000	800	800	600	850	800	900	600	800
Albumine	0,10	0,10	0,20	0,10	0,10	0,10	0,30	0,10	0,20
Urée	25	28	26	30	32	30	30	29	32

Cette malade a pris 0 gr. 40 de bleu de méthylène le 25 juin.

OBSERVATION IX

M. G., 38 ans, salle Parrot, n° 25. Hôpital Tenon. Emphysemateux. Infarctus pulmonaires. Pleurésie. Albumine.

Juin	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Urine	1900	1600	1800	1300	1200	1400	1300	1400	1600	1500	1500	1500
Album.	0,10	0,20	0,20	0,10	0,40	0,20	0,10	0,10	0,20	0,10	0,30	0,20
Urée	27	27	25	29	30	28	28	27	27	27	26	27

0 gr. 40 de bleu de méthylène ont été donnés le 22 juin.

OBSERVATION X

J. D., 31 ans, salle Parrot, n° 18. Hôpital Tenon. Cystite

tuberculeuse, mictions fréquentes et douloureuses, émission d'urines contenant des caillots sanguins. Albumine et pus.

Juin	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Urine	2600	2500	2500	2300	2300	2200	2000	2500	2100	2300	2300
Albumine	0,60	0,60	0,30	0,50	0,50	0,60	0,50	0,50	0,40	0,70	0,60
Urée	16	18	18	18	11	16	16	19	18	18	17

Ce malade a pris une pilule de bleu de 0 gr 40 le 21 et le 22 juin.

OBSERVATION XI

A. G., salle Parrot, n° 29, Hôpital Tenon. Tuberculeux Cavernes. Cachexie.

Juin	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Urine	1500	1500	1400	1400	1300	1400	1600	1500	1500
Albumine	2,0	2,0	1,80	2,0	2,0	1,50	1,80	2,0	1,40
Urée	20	22	22	22,4	18	21,5	22	21,2	20

On a administré 0 gr. 40 de bleu les 21 et 22 juin

OBSERVATION XII

Tessier, Julie 23 ans, salle M. Raynaud n° 22, Hôpital Tenon. Bronchite, grossesse, albuminurie.

Juin	22	23	24	25	26	27	28	29
Urine	1050	950	950	1000	950	1000	1000	950
Albumine	0,30	»	0,50	0,40	0,40	0,50	0,30	0,40
Urée	28	28,5	30,1	30	29,2	29	28,7	30

Cette malade a pris une pilule de 0 gr. 40 de bleu de méthylène le 25 juin.

J'ai, en plus, donné le même bleu à trois personnes en ville. Les dosages n'ont pas pu être faits avec la même minutie qu'à l'hôpital. — L'urine seule a été recueillie avec soin. Dans ces trois cas où le rein était indemne le bleu a été sans action aucune sur la sécrétion urinaire.

OBSERVATION XIII

Alberte J., rue Lepic, 23 ans, chlorotique, névralgie faciale. Pas d'albumine.

Juin	16	17	18	19	20	21	22	23
Urine	1500	1500	1600	1630	1600	1600	1550	1600
Urée	23,2	»	»	24,5	25	»	23,1	»

Cette malade a pris une pilule de 0 gr. 40 le 18 et le 19 juin.

OBSERVATION XIV

Augustine B. rue de Vaugirard, 67 ans. Bronchite chronique, douleurs rhumatoïdes. Pas d'albumine.

Juin	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Urine	1850	1700	1900	1850	1750	1850	1850	1750	1800
Urée	22,5	»	»	21	21,5	»	20,2	»	20

Le bleu a été donné le 14 et le 15 à raison de 0 gr 40 par jour. Strangurie.

OBSERVATION XV

André D., ouvrier cordonnier 18 ans. Angine herpétique.
Pas d'albumine.

Juin	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Urine	1200	1450	1400	1350	1350	1300	1350	1400	1200
Urée	28	»	»	31	30,3	»	29, 4	»	30

Ce malade n'a pris qu'une pilule de bleu le 10 juin.
Vomissements.

CONCLUSIONS

Le bleu de méthylène est antiseptique.

Son action locale est légèrement irritante.

Il produit de petits accidents dont l'intensité semble en rapport avec la dose du médicament, vomissements, strangurie...

Il n'exerce d'influence ni sur la nutrition, ni sur la digestion, ni sur la circulation.

Il déshémoglobine les globules rouges.

Il n'est pas diurétique chez un sujet normal. La sécrétion urinaire est augmentée dans le cas de néphrite chronique. Elle semble diminuée dans les néphrites aiguës.

Son action est nulle sur le sucre, l'albumine et l'urée.

Ses effets sont encore discutés dans la malaria.

Son action analgésique semble certaine.

La dose journalière est de 0 gr. 30 à 0 gr. 50.

Vu : le président de la thèse,
DEBOVE.

Vu : le doyen,
BROUARDEL

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.
GRÉARD,



POSOLOGIE

Je mentionne ici quelques-unes des formes sous lesquelles le bleu de méthylène a été administré. L'examen des doses qui ont été employées jusqu'ici fournira des indications utiles à ceux qui voudront le mettre en usage.

IMMEHRWAR : Névralgie faciale, par 0 gr. 1 d'heure en heure, jusqu'à effet.

BRIEGER : Névralgie sciatique, trois doses de 0 gr. 1 à 0 gr. 3 espacées dans la journée.

EHRlich ET LIPPMANN : Névralgie du trijumeau, par capsules de 0 gr. 01 à 0 gr. 05 jusqu'à 0 gr. 1 par jour.

ALTHEM : Tuberculose, par doses de 0 gr. 1 en augmentant tous les jours de 0 gr. 1 jusqu'à 1 gr. 50 et diminuant à partir de cette dose, de 0 gr. 1 par jour, jusqu'à la dose initiale.

G. LÉVENTHAL : Néphrites aiguës, trois doses de 0 gr. 3 dans la journée, en cachets, un jour sur deux. Durée du traitement : 15 à 19 jours.

BERTHIER : Hyperchlorhydrie, 0 gr. 1 par jour en solution à 1 gr. 40 avant les repas.

EHRlich ET LIPPMANN : Malaria, 0 gr. 02, 0 gr. 08 en inject-

tions sous-cutanées, 0 gr. 1, 0 gr. 5, 3 gr. en ingestion, en capsules.

BOINET ET TRINTIGNAN : Malaria, 0 gr. 5 à 1 gr.

THAYER : Malaria, 0 gr. 6 en potion.

Moncorvo : Malaria.)

(0 fr. 2 — 0 gr. 5 aux enfants. Doses d'autant plus élevées que l'effet à atteindre est plus loin de l'état physiologique actuel.

Boignet et Trintignan : Blennorrhagie. 0 gr. 25 — 0 gr. 75 par l'estomac.

Richard d'Aulnay : Blennorrhagie. 10 gr. 25 — 1 gr. par l'estomac.

Athem : Endrométrite. Crayons à 1 gr. 10

Richard d'Aulnay : Vaginite purulente.

Bleu de méthylène	10 gr.
Alcool	15 gr.
Potasse.	0 gr. 3
Eau	200 gr.

pour imbiber des tampons vaginaux à laisser trois jours.

B. et J. Noir : Névralgies.

Bleu de méthylène	1 gr.
Eau	50 gr.

pour injections sous-cutanées

Combemale : Névralgies.

Bleu de méthylène	} à 0 gr. 1
Poudre de guimauve.	
Extrait de gentiane	

pour une pilule.

Bleu de méthylène	0 gr. 1
Antipyrine	0 gr. 25
Extrait de gentiane	Q. S.

pour une pilule

B. et J. Noir: Malaria.

Bleu de méthylène.	1 gr.
Eau	10 gr.

Injecter 2 fois par jour et porter petit à petit le taux de la solution à 5 p. 100.

Mosetig, Lindner: Adénite tuberculeuse.

Bleu de méthylène	1 gr.
Eau	300 gr.

3 à 6^{cc} de cette solution en injection interstitielle

Darier. — Ulcères cancéreux.

Bleu de méthylène	1 gr.
Alcool	5 gr.
Glycérine	5 gr.

en badigeonnages.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- IBL : Chemister Zeitung (1883, p. 25).
- EHRlich et LIPPMANN : Gaz. médicale des hôp. de Paris (1890),
Sur l'action analgésiante du bleu de méthylène.
- COMBEMALE et FRANÇOIS : Soc. de biologie, (juillet 1890),
Recherches sur les propriétés physiologiques et thérapeutiques du bleu de méthylène.
- PILLIET : Tribune médicale (1890 p. 627), Action du bleu de méthylène sur les organismes vivants.
- SCHIMANSKY : Nouveaux remèdes (1890, p. 595). Nouvelle contribution à l'action antiseptique du pyocétanin bleu.
- PIETROWSKI : Revue internat. de la bibliographie méd. Le bleu de méthylène comme analgésique.
- IMMEHRWAR : Gaz. méd. Paris (1890, p. 570), Sur l'emploi du bleu de méthylène comme antinévralgique.
- GLEY : Soc. de biologie (29 juillet 1890).
- EHRlich et LIPPMANN : Deutsche medicinische Wochenschrift (juillet 1890).
- WOHL : Zeitschrift des Vereins für die Rübenzucker Industrie des deutschen Reichs (t. xxxviii, p. 347).
- COMBEMALE : Bull. gén. de thérapeut. (avril 1891), Recherches expérimentales et cliniques sur le bleu de méthylène,

- COMBEMALE : Soc. de biologie (mai 1891), Sur l'action méthémoglobinisante du bleu de méthylène.
- GALLIARD : Soc. méd. des hôp. (1891). Du bleu de méthylène et de ses propriétés analgésiques,
- TIFFANY : Nouv. remèdes (1891, p. 214). — Nouvelle contribution à l'action du pyoctanin bleu en ophthalmologie.
- C. PAUL : Soc. de thérapeut. (20 déc. 1891). — D'un nouvel emploi du bleu de méthylène.
- RUDISH ET EINHORN : Médical record (1891).
- FLAVEL B. TIFFANY : Journ. of the ann. med. assoc. (fév. 1891 p. 302).
- THAYER : Bull. John Hopkins Hosp. V 3 n° 19. — (janv. fév. 1892). — Bleu de méthylène dans la malaria.
- OSVER : Bull. of. John Hopk. Hosp. (1892, n° 5). — Bleu de méthylène contre la malaria.
- QUINTARD : Revue internat. bibl. (1892 p. 362). — Emploi du bleu de méthylène dans la peptoscopie clinique.
- BEYER : Nouv. remèdes (1892, p. 6). — Bleu de méthylène dans la diphthérie pharyngienne.
- NETCHOIEW : Nouv. remèdes (1892, p. 28). — Emploi du bleu de méthylène dans la néphrite.
- ALTHEM : Nouv. remèdes (1892, p. 201). — De l'emploi du bleu de méthylène dans les affections tuberculeuses.
- BOINET ET TRINIGNAN : Bull. méd. (1892, p. 923). — Du bleu de méthylène dans l'impaludisme et la blennorrhagie.
- THAYER : Nouv. remèdes (1892, p. 279). — Bleu de méthylène dans la malaria.
- BOURDILLON : Nouv. remèdes (1892, p. 665). — Bleu de méthylène dans la malaria.

OSVER. — Nouv. remèdes (1892, p. 434). Bleu de méthylène dans le malaria

Therapeutische Monatshefte (juillet 1892).

DRZEWIECKI. — Revue de Ransé (1893, p. 77). Cas d'empoisonnement par le bleu de méthylène.

RICHARD D'AULNAY. — Bull. gén. de thérapeut. (1893, p. 396). Le bleu de méthylène comme traitement des diverses maladies infectieuses et particulièrement de la vaginite purulente d'origine blennorrhagique.

CLEMENTE FERREIRA. — Bull. gen. de thérapeut. (25 fév. 1893). Sur l'emploi du bleu de méthylène dans la malaria infantile.

LAVERAN. — Soc. de biologie (3 janv. 1893).

MONCORVO. — Bull. gén. de therap. (25 fév. 1893).

Bleu de méthylène et malaria infantile.

PARENSKI ET BLATTEIS. — Ther. Monats. (Janv. 1893).

DABROWSKY. — Vrach. (1893-II, p. 304).

HURST. — Dictionary of the coal-tar colours (1893).

KASEM-BECK. — Med. moderne (1894, p. 368).

Action thérapeutique du bleu de méthylène.

KASEM-BECK. — Gaz hebdomad. (1894, p. 799).

Traitement de la malaria et de la diphthérie par le bleu de méthylène.

ALTHEM : Rev. des mal. des femmes (1894, p. 369). — De l'emploi du bleu de méthylène dans les affections inflammatoires des organes génitaux de la femme.

PILLIET : Soc. de biol. (21 av. 1894). — Action antiseptique de certaines couleurs d'aniline.

G. LEVENTHAL : Vrach. Zap. (1894, n° 1 à 3).

DARIER : Acad. de méd. (22 mai 1894). — Traitement des cancers épithéliaux de la peau par le bleu de méthylène

VON MOSETIG MOORHOFF : Bull. méd. (1894).

LEMOINE (de Lille). — Congrès des Soc. savantes (session d'avril 1895).

BREMER : Medical News (febr. 9 1895). — On certain morphologie and microchemie perticularities of the blood in diabetes and glycosurie.

DU CASTEL : Soc. de thérapeutique (11 nov. 1896). — Traitement des épithéliomas par le bleu de méthylène.

BREMER : New. York, méd. journal (march. 7, 1896). — On improved method. of diagnosing diabetes from a drop of blood.

P. MARIE et LE GOFF : Bullet. de la soc. méd. des hôpitaux (n° 17, p. 654, 1896). — Dosage du sucre dans le sang par le bleu de méthylène.

P. MARIE et LE GOFF : Ibid. (p. 658). — Observation d'un diabétique traité par le bleu de méthylène. Disparition de sucre au bout de six semaines.

LÉPINE ET LYONNET : Lyon médical (7 juin 1896.)

WILLIAMSON : Britisch méd. journal (19 sept 1896.)

WILLIAMSON : Medical Press. and circular (26 août 1896).

WILLIAMSON : The lancet (22 août 1896).

LYONNET : Lyon médical (24 janvier 1897). — Sur la réaction décrite par Williamson dans le sang des diabétiques et une méthode clinique pour évaluer la richesse du sang en glycose.

LE GOFF : Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. (9 avril

1897). — Dosage du sucre dans l'urine par le bleu de méthylène.

ACHARD et CASTAIGNE : Bull. de Soc. méd. des Hôp. (30 avril 1897). — Diagnostic de la perméabilité rénale.

P. MARIE et LE GOFF : Soc. méd. des Hôp. (7 mai 1897 et 28 mai 1897). — Du traitement du diabète par le bleu de méthylène.

G. LEMOINE : Journ. des praticiens (22 mai 1897). — De l'action du bleu de méthylène sur l'albuminurie.

BARD : Soc. des sc. méd. de Lyon (12 mai 1897). De l'excès de perméabilité du rein dans la néphrite épithéliale.

J. VOISIN et G. HAUSER : Soc. méd. des Hôp. (25 juin 1897).
— Sur l'application du bleu de méthylène au diagnostic de la perméabilité rénale.

ACHARD et CASTAIGNE : Soc. méd. des Hôp. (18 juin 1897).
— Sur l'application du bleu de méthylène au diagnostic de la perméabilité rénale.

LE GOFF : Thèse Paris (1897).

